



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

JULIANA MARIA CAMPOS DA SILVA

CARCINOMA PAPILAR DA TIRÓIDE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DR.^a MANUELA CARVALHEIRO

DR. FRANCISCO CARRILHO

FEVEREIRO/2011

ÍNDICE

ABSTRACT	4
RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO	8
2. EPIDEMIOLOGIA	10
3. ETIOPATOGENIA E GENÉTICA	12
3.1. EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTES	12
3.2. HISTÓRIA FAMILIAR DE SÍNDROMES GENÉTICOS.....	13
3.3. OUTROS FACTORES DE RISCO.....	13
3.4. VIA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL MAPK.....	14
3.5. PROTO-ONCOGENE RET	16
3.6. ONCOGENES RAS	18
3.7. ONCOGENES TRK	20
3.8. ONCOGENES BRAF.....	21
3.9. OUTRAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CPT	24
4. CLASSIFICAÇÃO.....	25
5. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA.....	32
5.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	32
5.2. ECOGRAFIA DA TIRÓIDE.....	35

5.3. CITOLOGIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (CAAF)	36
5.4. CINTIGRAFIA DA TIRÓIDE	39
6. ESTADIAMENTO.....	41
7. TRATAMENTO	45
7.1. CIRURGIA.....	45
7.2. ESVAZIAMENTO GANGLIONAR	46
7.3. ABLAÇÃO COM IODO RADIOACTIVO	47
7.4. SUPRESSÃO TSH.....	51
7.5. RADIOTERAPIA EXTERNA E QUIMIOTERAPIA.....	51
7.6. POSSÍVEIS TERAPÊUTICAS FUTURAS.....	52
8. SEGUIMENTO	53
9. PROGNÓSTICO	58
10. BIBLIOGRAFIA.....	59

ABREVIATURAS

¹⁸ FDG-PET	fluorodesoxiglicose – tomografia por emissão de positrões
Ac-antiTg	anticorpos antitiroglobulina
CAAF	citologia aspirativa por agulha fina
CFT	carcinoma folicular da tiróide
CMT	carcinoma medular da tiróide
CPT	carcinoma papilar da tiróide
GDNF	factor neurotrópico derivado de células gliais
GDP	guanosinadifosfato
GTP	guanosinatrifosfato
GTPase	guanosinatrifosfatase
MAPK	mitogen-activated protein cinase
MCPT	microcarcinoma papilar da tiróide
NGF	factor de crescimento dos nervos
NIS	simporte sódio-iodo
OMS	organização mundial de saúde
PAF	polipose adenomatosa familiar
rhTSH	hormona estimuladora da tiróide recombinante humana
RMN	ressonância magnética nuclear
T4	levotiroxina
TC	tomografia computadorizada
Tg	tiroglobulina
TSH	hormona estimuladora da tiróide

ABSTRACT

Thyroid carcinomas are the most common endocrine malignancy, although they represent only about 1% of all malignancies. They are reflected usually by a solitary asymptomatic thyroid nodule, this presentation is also usual in benign diseases of this gland.

Papillary thyroid carcinoma accounts for 85-90% of thyroid carcinomas (Kam-Tsung *et al*, 2010) and its incidence is increased by factors that haven't yet been fully understood. It is a cancer that usually has a slow growth and it is clinically indolent, with a good prognosis. However, aggressive forms can occur with tumor spread, most often at local-regional level but also at a distance, usually via the lymphatic system for lung and bone.

Papillary thyroid carcinoma is the cancer most frequently related with exposure to ionizing radiation and its oncogenesis involves many genetic alterations that involve signal transduction along the MAPK pathway. BRAF mutations are the most common genetic alteration in this carcinoma, and in more than 90% are mutations BRAF^{V600E}. This occurs exclusively in papillary carcinoma and anaplastic carcinoma papillary derived, and appears to be associated with more aggressive tumors, tumor spread and lymph node metastases, providing a potentially useful molecular marker in the evaluation of papillary thyroid carcinoma.

The methods of diagnosis and treatment of thyroid cancer are constantly evolving. The high-resolution ultrasound has now an important role not only in the evaluation of the nodules, but also in detecting suspicious cervical lymph nodes, and fine needle aspiration as a minimally invasive procedure, these are the first line in diagnosis.

Currently the treatment is mainly based on surgery (total or near total thyroidectomy), with or without lymph node dissection, iodine 131 treatment and TSH suppression with

levothyroxine. The development of new therapeutic strategies, based mainly on the inhibition of key molecular mediators of the oncogenic process, such as tyrosine kinase inhibitors, may improve the prognosis of disseminated cancers refractory to current therapy. A close monitoring of patients by conducting periodic ultrasound, scintigraphy and thyroglobulin measurement allows early detection and treatment of persistent or recurrent disease.

Keywords: papillary thyroid cancer, ionizing radiation, BRAF mutations, fine needle aspiration, thyroidectomy, I¹³¹, TSH, Tg

RESUMO

Os carcinomas da tiróide são as neoplasias malignas endócrinas mais comuns, embora representem apenas cerca de 1% de todas as neoplasias. Traduzem-se geralmente por um nódulo solitário da tiróide, assintomático, apresentação que é também frequente nas doenças benignas desta glândula.

O carcinoma papilar da tiróide corresponde a 85-90% dos carcinomas da tiróide (Kam-Tsung *et al*, 2010) e a sua incidência tem vindo a aumentar por factores ainda não completamente esclarecidos. Trata-se de um carcinoma bem diferenciado que geralmente tem um crescimento lento e é clinicamente indolente, apresentando um bom prognóstico. No entanto, podem ocorrer formas agressivas com disseminação tumoral, mais frequentemente a nível loco-regional mas também à distância, geralmente por via linfática para pulmão e osso.

É a neoplasia a tiróide mais frequentemente relacionada com exposição a radiações ionizantes e na sua oncogénese estão envolvidas várias alterações genéticas que envolvem a transdução de sinal ao longo da via MAPK. As mutações BRAF constituem a alteração genética mais comum no carcinoma papilar da tiróide, sendo que mais de 90% são mutações BRAF^{V600E}. Estas ocorrem exclusivamente no carcinoma papilar e no carcinoma anaplásico derivado do carcinoma papilar e parecem estar associadas a tumores mais agressivos, disseminação tumoral e metástases linfáticas, constituindo um potencial útil marcador molecular na avaliação do carcinoma papilar da tiróide.

Os métodos de diagnóstico e tratamento do carcinoma da tiróide estão em constante evolução. A ecografia de alta resolução tendo, actualmente, um papel importante não só na avaliação dos nódulos, mas também na detecção de gânglios cervicais suspeitos, e a citologia aspirativa

por agulha fina sendo minimamente invasiva, são os procedimentos de primeira linha no diagnóstico.

Actualmente o tratamento baseia-se essencialmente na cirurgia (tiroidectomia total ou quase total), com ou sem esvaziamento ganglionar, tratamento com Iodo 131 e supressão TSH com levotiroxina. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, baseadas principalmente na inibição de mediadores moleculares chave do processo oncogénico, como os inibidores de tirosina cinase, poderá melhorar o prognóstico de neoplasias disseminadas refractárias à terapêutica actual.

Um seguimento atento dos doentes através da realização periódica de ecografia, doseamento de tiroglobulina e cintigrafias corporais permite a detecção e tratamento precoces de doença persistente ou recorrente.

Palavras-chave: carcinoma papilar da tiróide, radiação ionizante, mutações BRAF, citologia aspirativa por agulha fina, tiroidectomia, I¹³¹, TSH, Tg

1. INTRODUÇÃO

Os nódulos da tiróide são entidades clínicas muito frequentes. Estima-se que 20% da população possua um nódulo palpável e cerca de 70% nódulos passíveis de serem detectados por ecografia (Serra *et al*, 2008). São mais comuns no sexo feminino, em idades avançadas, em áreas com déficit de iodo e após história de exposição a radiação ionizante, sendo que os nódulos múltiplos são mais frequentes que os nódulos solitários.

Na avaliação clínica dos nódulos da tiróide é essencial a exclusão de malignidade, que ocorre em 5% a 15% dos casos, dependendo de vários factores tais como idade, sexo, história de exposição a radiações ionizantes ou história familiar de neoplasia da tiróide (Cooper *et al*, 2009).

Embora raros (1% do total de neoplasias), os tumores malignos da tiróide são as neoplasias malignas endócrinas mais comuns e a sua incidência tem aumentado nas últimas décadas.

A tiróide apresenta um grande espectro de neoplasias malignas, desde os carcinomas bem diferenciados, derivados das células epiteliais foliculares que geralmente apresentam um bom prognóstico (carcinomas papilar e folicular), tumores derivados das células C parafoliculares (carcinoma medular), até tumores indiferenciados, como o carcinoma anaplásico com uma taxa de mortalidade elevada, e ainda neoplasias mais raras derivadas de outros tipos celulares.

Têm havido vários estudos focados na clínica e patologia da tiróide e, mais recentemente, investigação genética e molecular direccionada para a pesquisa de marcadores de prognóstico.

O carcinoma papilar da tiróide (PTC) representa cerca de 85-90% das neoplasias da tiróide (Kam-Tsung *et al*, 2010), enquanto o carcinoma folicular, o segundo mais frequente,

representa cerca de 15%, o carcinoma medular 3% e o carcinoma anaplásico, o mais agressivo, cerca de 2%. As restantes neoplasias da tiróide são muito raras. (Giusti *et al*, 2010)

Geralmente as neoplasias da tiróide apresentam um bom prognóstico com uma baixa taxa de mortalidade, são mais comuns no sexo feminino, que no entanto apresenta um melhor prognóstico. A idade média na altura do diagnóstico situa-se nos 45-50 anos de idade, sendo que o risco de malignidade dos nódulos da tiróide aumenta em indivíduos com mais de 60 anos. Apresentam uma etiologia multifactorial que resulta duma interacção complexa entre genética e ambiente.

Clinicamente são geralmente assintomáticos e detectados em exames de rotina, no entanto, podem traduzir-se por nódulos da tiróide, aumento do volume da glândula, disfagia, disfonia ou dispneia, entre outros.

2. EPIDEMIOLOGIA

O CPT é a neoplasia da tiróide mais comum representando 85-90% dos casos (Kam-Tsung *et al*, 2010) e está associada a um bom prognóstico (dependendo da idade e estadiamento à altura do diagnóstico), tendo uma sobrevida geral superior a 90% (Caron *et al*, 2006).

Nos últimos anos a incidência do CPT tem aumentado, por razões ainda não completamente esclarecidas, mas que podem estar relacionadas com avanços nas técnicas diagnósticas, como o uso generalizado da ecografia e citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), bem como devido a campanhas de sensibilização para este carcinoma.

Trata-se de um carcinoma bem diferenciado que tem usualmente um crescimento lento e é clinicamente indolente. No entanto, e embora raras, formas agressivas de CPT com invasão local ou metástases à distância podem ocorrer, e a sua incidência tem aumentado (Sheils Orla, 2005). Com efeito, pode disseminar-se facilmente, mais frequentemente a nível loco-regional, mas também à distância principalmente para o pulmão e osso, geralmente por via linfática.

É uma neoplasia mais comum em caucasianos, com maior incidência no sexo feminino (3:1), que embora possa ocorrer em qualquer idade é mais frequente em idades jovens, tendo o seu pico de incidência entre os 30-50 anos de idade.

É o carcinoma da tiróide que mais frequentemente está relacionado com exposição a radiações ionizantes, principalmente se esta ocorrer durante a infância. Esta associação é menos clara em adultos, pelo que aparentemente a glândula tiróide adulta poderá ser menos sensível às radiações (Sheils Orla, 2005). Vários estudos demonstraram um aumento no número de CPT diagnosticados a crianças que viviam num raio de 150 Km de Chernobyl, em adultos sobreviventes às bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki, bem como em pacientes com

história de exposição na infância a tratamentos médicos com radiações ionizantes. (Elaraj *et al*, 2007)

Embora não faça parte de Síndromes de Neoplasias Endócrinas Múltiplas (como é o caso do carcinoma medular da tiróide), em cerca de 5% dos casos o CPT pode estar associado a síndromes familiares como a Polipose Adenomatosa Familiar, o Síndrome de Gardner e a Doença de Cowden. (Santacroce *et al*, 2010)

3. ETIOPATOGENIA E GENÉTICA

Como já foi referido, a etiologia do CPT resulta de uma complexa interacção entre genética e ambiente em indivíduos com factores de risco. Apesar da etiologia não estar ainda esclarecida, sabe-se que determinadas condições aumentam a susceptibilidade para o desenvolvimento deste carcinoma.

3.1. EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTES

É reconhecidamente o factor de risco mais importante para o desenvolvimento dos tumores diferenciados da tiróide, principalmente se ocorrer durante a infância (Tuttle *et al*, 2009). Com efeito verifica-se um aumento da incidência de nódulos da tiróide, benignos e malignos, em indivíduos expostos a radiações ionizantes, sendo que nódulos palpáveis são detectados em 20-30% dos casos. O período de latência mínimo entre a exposição e evidência clínica de doença da tiróide é de pelo menos 4-5 anos, atingindo o pico máximo cerca de 20 anos após a exposição e diminuindo depois. O risco aumenta com doses médias acima de 10cGy e para doses até 1500 cGy é observada uma relação linear entre a dose de radiação e o risco de neoplasia maligna. Para doses superiores há uma diminuição deste risco provavelmente devido a necrose celular induzida pela radiação. (Giusti *et al*, 2010)

Como referido, o risco é maior se a exposição ocorrer em idades precoces. Nas crianças expostas a 1Gy de irradiação tiroideia o risco de desenvolvimento de carcinoma da tiróide é de cerca de 7,7%. (Schlumberger, 2004)

De acordo com estudos conduzidos depois do acidente nuclear de Chernobyl, após exposição a radiações ionizantes as variantes de CPT mais frequentes são as sólida e folicular, e aquando

do diagnóstico verifica-se que a doença se encontra em estadios avançados exibindo metastização ganglionar e pulmonar, um comportamento biológico mais agressivo e mais frequentemente associação com tiroidite autoimune. (Giusti *et al*, 2010)

3.2. HISTÓRIA FAMILIAR DE SÍNDROMES GENÉTICAS

A existência de síndromes que envolvam neoplasias da tiróide em familiares de primeiro grau aumenta a probabilidade de malignidade dos nódulos da tiróide. Na PAF (Polipose Adenomatosa Familiar) o risco de desenvolvimento de CPT multicêntrico, especialmente da variante cribiforme, é cerca de 100 vezes superior à população geral, principalmente em mulheres com menos de 35 anos de idade. Também quando existe história de Doença de Cowden e Complexo de Carney o risco de CPT é superior ao da população geral. (Giusti *et al*, 2010)

3.3. OUTROS FACTORES DE RISCO

Outros possíveis, mas ainda não demonstrados, factores de risco foram já relatados, tais como exposição ocupacional e ambiental a radiações ionizantes, hepatite C crónica, elevada paridade, idade tardia da primeira gravidez (Tuttle *et al*, 2009), contracepção oral, nódulos benignos da tiróide e menarca tardia. (Santacroce *et al*, 2010)

Avanços recentes a nível da biologia molecular têm contribuído para uma melhor compreensão da etiopatogenia dos tumores da tiróide. As alterações genéticas classicamente encontradas nas neoplasias desta glândula incluem mutações *Ras*, rearranjos *Ret/PTC* e *PAX8/PPAR γ* .

No que respeita ao CPT as últimas duas décadas marcaram uma significativa expansão na compreensão das suas bases moleculares. É agora claro que o mecanismo oncogénico mais importante neste tipo de tumores é caracterizado por alterações genéticas que levam à activação da via de sinalização MAPK (mitogen-activated protein kinase), que quando constitutivamente activada conduz à tumorigénese (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010). De facto, rearranjos cromossómicos que envolvem os genes *RET* e *TRK* e mutações pontuais activadoras nos genes *BRAF* e *Ras* são mutuamente exclusivas e encontram-se em cerca de 70% dos CPT, indicando que a via de sinalização MAPK é um evento major na patogenia do CPT. (Kam-Tsung *et al*, 2010).

3.4. VIA DE TRANSDUÇÃO DE SINAL MAPK

A via MAPK é uma via de transdução de sinal intracelular com um papel central na regulação do crescimento, proliferação, diferenciação e apoptose celulares, em resposta à estimulação de um receptor da superfície celular com actividade de tirosina cinase. Transmite sinais extracelulares de vários factores de crescimento, citocinas e hormonas para o núcleo da célula através da activação de uma cascata de sinais intracelulares.

A interacção dos ligandos com o receptor com actividade tirosina cinase leva à sua dimerização e autofosforilação no resíduo de tirosina. O receptor activado, através de proteínas adaptadoras, activa a *Ras* cinase que comporta dois estados conformacionais: activo

e inactivo. A conformação activa induz a fosforilação das *Raf* cinases, que por sua vez activam proteínas cinases de especificidade dupla: MAP cinase cinases (MAPKK ou MEK 1 e 2). Estas fosforilam e activam cinases reguladoras de sinal extracelular (ERK 1 e 2), que regulam vários factores de transcrição levando à expressão génica.

Uma meticulosa regulação das ERK é crucial para a manutenção da homeostase biológica em resposta a variados sinais extracelulares. A cinética e a amplitude da indução da sinalização ERK por diferentes ligandos regula programas biológicos tais como proliferação, diferenciação e apoptose.

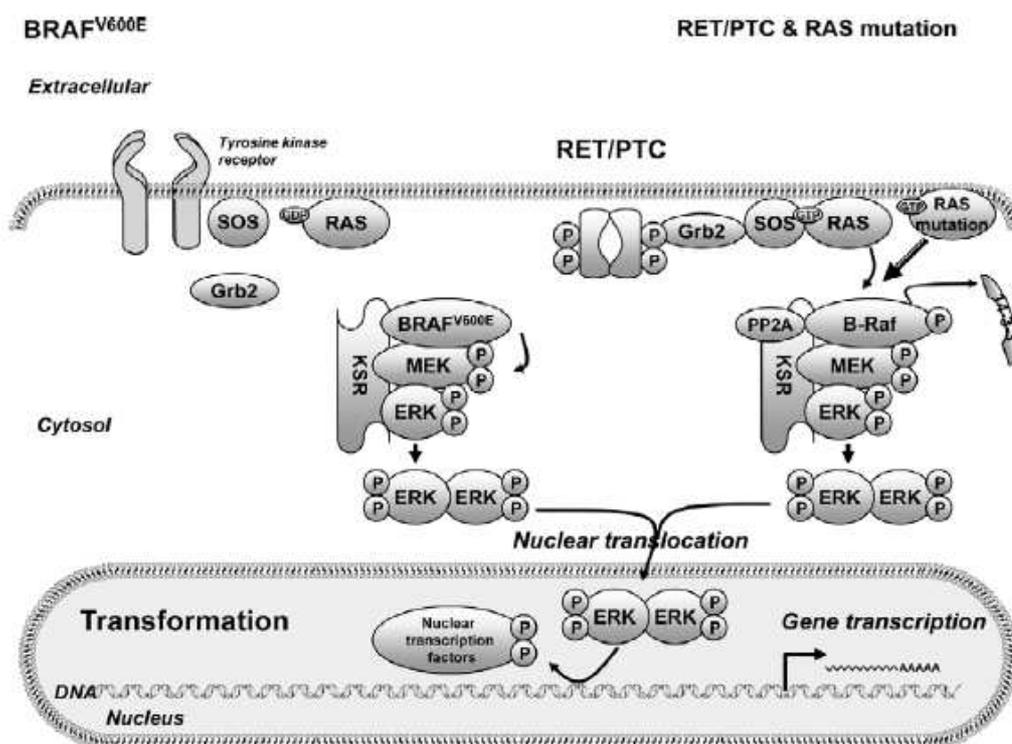


Fig. 1 – Activação da Via de Sinalização MAPK por mutações RET/PTC, RAS e BRAF^{V600E}.

Adaptado de Kam-Tsung *et al*, 2010

3.5. PROTO-ONCOGENE RET

Rearranjos no proto-oncogene *Ret*, designados rearranjos RET/PTC, foram a primeira alteração genética identificada no CPT. Este proto-oncogene localizado no cromossoma 10q11.2 é formado por 21 exões e codifica um receptor transmembranar com um domínio extracelular, com um domínio distal caderina-like e um domínio justamembranar rico em cisteína, um domínio transmembranar e um domínio intracelular com actividade de tirosina cinase. (Schlumberger Martin, 2004)

É conhecido como um componente de sinalização de um complexo multimolecular que inclui o factor neurotrópico derivado de células gliais (GDNF) e co-receptores α (GFR α 1-4). Partindo da interacção com um dos quatro co-receptores GFR α , o gene *Ret* liga-se com elevada afinidade a peptídeos da família GDNF, incluindo GDNF, neurtunina, persepina e artemina. Ontogenicamente o gene *Ret* é essencial para o desenvolvimento dos neurónios do sistema nervoso simpático, parassimpático e entérico, do rim e das células germinativas masculinas. (Greco *et al*, 2009)

Encontra-se envolvido na regulação do crescimento, sobrevivência, diferenciação e migração de células com origem na crista neural (Patel *et al*, 2006), sendo expresso em várias células da linhagem neural, incluindo células tiroideias C parafoliculares e células da medula adrenal, mas normalmente não é expresso pelas células foliculares da tiróide. (Schlumberger Martin, 2004)

Em condições normais os ligandos *Ret* induzem dimerização do receptor e transfosforilação de tirosina no domínio tirosina cinase, activando a via de sinalização a jusante. Quando o gene *Ret* se encontra mutado a interacção com o ligando deixa de ser necessária para que ocorra a activação do receptor, pelo que a via de sinalização a jusante está continuamente

activada induzindo proliferação e diferenciação celulares anormais, bem como instabilidade genómica. (Schlumberger Martin, 2004)

Todas as formas activadas do proto-oncogene *Ret* (rearranjos RET/PTC) são devidas a rearranjos cromossómicos nos quais o domínio tirosina cinase 3' do gene *Ret* se funde com o domínio 5' de um dos vários genes expressos constitutivamente, levando à activação constitutiva deste gene, que de outra forma estaria silenciado nas células foliculares da tiróide. Esta fusão deixa intacto o domínio de tirosina cinase do receptor *Ret* possibilitando que a oncoproteína RET/PTC active a cascata MAPK. (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010)

Mais de 15 rearranjos RET/PTC, rearranjos paracêntricos ou translocações recíprocas, estão já descritos, sendo que os 3 mais frequentemente identificados em tumores epiteliais da tiróide são RET/PTC1, RET/PTC2 e RET/PTC3 (Trovisco *et al*, 2007). Nestes três rearranjos mais frequentes o ponto de quebra do gene *ret* localiza-se na mesma região, entre os exões 11 e 12 (Schlumberger Martin, 2004).

A prevalência dos rearranjos RET/PTC no CPT varia significativamente (2,5 - 80%) nos diferentes estudos (Zafon *et al*, 2009), o que provavelmente reflecte o uso de diferentes metodologias, variações geográficas e composição histológica dos casos em estudo (Trovisco *et al*, 2007). Contudo, parecem ser particularmente comuns em indivíduos expostos a radiações ionizantes e em idades pediátricas. (Fagin *et al*, 2008).

A identificação de rearranjos RET/PTC em adenomas e carcinomas oncocíticos, nódulos hiperplásicos da tiróide e tiroidites de Hashimoto desafia a especificidade do RET/PTC para o CPT (Zitzelsberger *et al*, 2009).

O facto de rearranjos RET/PTC serem identificados em microcarcinomas papilares da tiróide sugere que estas alterações sejam eventos precoces na oncogénese tiroideia. Esta hipótese é

apoiada pelo facto de transfecção de RET/PTC1 em células tiróideias normais de rato resultar em perda de diferenciação e da dependência da TSH para o crescimento celular, mas só quando são transfectados quer RET/PTC1, quer genes *Ras* mutados se dar a transformação celular completa, sugerindo que é necessária a activação de vários genes para que haja progressão tumoral (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010). Com efeito, o silenciamento de BRAF em células foliculares transformadas com RET/PTC faz reverter o efeito tumorigénico do rearranjo RET/PTC, confirmando que a sinalização ao longo da via BRAF-MAPK é necessária para a oncogénese (Kam-Tsung *et al*, 2010).

A maioria dos estudos sobre rearranjos RET/PTC não encontra uma relação entre a existência destes rearranjos e outras características clinicopatológicas do CPT, tais como evolução ou prognóstico. Contudo, em alguns estudos foi observado um aumento da frequência de metástases em gânglios linfáticos, o que foi interpretado como uma evidência de pior prognóstico. No entanto, actualmente relaciona-se este facto com a idade mais jovem destes pacientes e não com o prognóstico (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010). Outros estudos mostram que apenas numa pequena percentagem de carcinomas pouco diferenciados (cerca de 10%) são identificados rearranjos RET/PTC o que sugere que, na globalidade, os CPT com rearranjos RET/PTC têm relativamente baixo potencial de progressão para carcinomas mal diferenciados ou anaplásicos (Patel *et al*, 2006).

3.6. ONCOGENES RAS

Os três genes *Ras* (HRAS, KRAS e NRAS) codificam proteínas localizadas na superfície interna da membrana plasmática que apresentam um papel central na sinalização intracelular. (Greco *et al*, 2009). Na sua forma inactiva as proteínas *Ras* encontram-se ligadas a moléculas

de guanosinadifosfato (GDP). Após a sua activação ligam-se a guanosinatrifosfato (GTP) e voltam rapidamente ao estado inactivo devido à sua actividade de guanosinatrifosfatase (GTPase).

A sua função é transmitir sinais com origem em receptores transmembranares com actividade tirosina cinase através da cascata MAPK, e outras vias de sinalização intracelular, levando à transcrição de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose celulares.

A activação oncogénica das proteínas *Ras* resulta de mutações pontuais que afectam o domínio de ligação a GTP (codões 12 ou 13 do exão 1) ou o domínio GTPase (codão 61 no exão 2) (Patel *et al*, 2006), e levam a alteração na conformação da proteína que permanece ligada a GTP, ou seja, constitutivamente activa (enquanto que em condições normais a sua actividade GTPase levaria à sua desactivação). Daqui resulta uma estimulação permanente dos alvos a jusante. Embora estas mutações não sejam, por si só, suficientes para promover uma completa transformação maligna, contribuem para esta transformação de forma indirecta, aumentando a instabilidade cromossómica e a predisposição para a acumulação de alterações genéticas adicionais.

No que respeita a tumores da tiróide, as mutações *Ras* são frequentes nos carcinomas foliculares, carcinomas pouco diferenciados e carcinomas anaplásicos, ocorrendo menos frequentemente no CPT. Neste a incidência de mutações *Ras* varia de 0 a 15%, sendo que estas mutações são raras na variante clássica, e mais frequentes na variante folicular atingindo 20-50%, sendo as mutações N2-RAS particularmente frequentes. (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010)

O papel oncogénico das mutações *Ras* nos tumores da tiróide ainda não é completamente claro. Alguns estudos mostram uma prevalência semelhante de mutações *Ras* em neoplasias

benignas e malignas da tiróide, sugerindo que a activação *Ras* seja um evento precoce. Outros estudos defendem que mutações *Ras*, particularmente NRAS estão relacionadas com progressão tumoral e comportamento mais agressivo (Patel *et al*, 2006). Com efeito, um estudo de Garcia-Rostan *et al* (2003) mostrou que a presença de mutações *Ras* prenuncia um pior prognóstico para os carcinomas bem diferenciados independentemente do seu estadiamento, e que os carcinomas mal diferenciados e anaplásicos geralmente apresentam múltiplas mutações *Ras*.

3.7. ONCOGENES TRK

O papel da activação de enzimas com actividade tirosina cinase como passo inicial no processo de oncogénese do CPT foi reforçado com a implicação de um segundo receptor tirosina cinase.

Os oncogenes *TRK* derivam de rearranjos do gene *NTRK1*, localizado no cromossoma 1 e codifica um receptor membranar com actividade tirosina cinase com elevada afinidade para o factor de crescimento dos nervos (NGF). Desta forma, regula o crescimento, diferenciação e apoptose nos sistemas nervoso central e periférico, exercendo um papel decisivo na maturação destes sistemas, para além de estimular a proliferação de outros tipos de células, tais como linfócitos, queratinócitos e células prostáticas. (Greco *et al*, 2009)

À semelhança do que acontece com o gene *Ret*, as formas activas do *TRK* resultam de rearranjos cromossómicos do gene *NTRK1* com genes constitutivamente expressos nas células foliculares da tiróide, permitindo a sua expressão permanente. A activação das oncoproteínas *TRK1-3* é assegurada pela autofosforilação do domínio tirosina cinase. (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010)

Os rearranjos *TRK* foram apenas encontrados em CPT, sendo que a sua frequência é menor que a dos rearranjos RET/PTC, não excedendo os 12%. (Greco *et al*, 2009)

A sinalização celular NTRK1 é modulada pela presença do p75. Este, em contraste com o NTRK1, tem a capacidade de se ligar a todas as neurotrofinas, mas não apresenta actividade de tirosina cinase. Apesar de inicialmente ter sido descrito como um receptor de baixa afinidade, o p75 apresenta a mesma afinidade que o NTRK para o NGF, e quando co-expresso com NTRK1 aumenta a sua capacidade para se ligar e responder às neurotrofinas. Estudos recentes revelaram uma neo-expressão do p75, particularmente no CPT clássico, e que a localização do p75 parece estar relacionada com a presença da mutação BRAF^{V600E}. O significado biológico destas descobertas não está ainda esclarecido. (Trovisco *et al*, 2007)

Uma possível relação entre a presença de rearranjos NTRK1 e características clinicopatológicas dos CPT carece de mais estudos, uma vez que o número de CPT em que foram identificados oncogenes *TRK* é ainda limitado e também porque em alguns estudos a genotipagem do CPT se limita aos rearranjos RET/PTC e mutações BRAF. No entanto, alguns estudos revelam um pior prognóstico em pacientes com rearranjos NTRK1 quando comparados com rearranjos RET/PTC ou sem rearranjos. (Greco *et al*, 2009)

3.8. ONCOGENES BRAF

Um dos maiores desenvolvimentos no campo da investigação molecular das neoplasias da tiróide foi a identificação das mutações BRAF como a alteração genética mais comum nos CPT.

As proteínas *Raf* são cinases serina/treonina actuando a jusante das proteínas *Ras*. Em humanos três genes codificam isoformas *Raf*: ARAF, BRAF e CRAF, sendo que nas células foliculares da tiróide a isoforma predominante é a BRAF.

Estas proteínas têm como função activar a proteína cinase MEK iniciando, assim, um grande número de mecanismos celulares, também implicados na carcinogénese.

Mutações BRAF são frequentemente detectadas em melanomas malignos, carcinoma do cólon e carcinomas do ovário e tiróide. Embora estejam identificadas mais de 45 mutações BRAF em tumores humanos (Kam-Tsung *et al*, 2010), cerca de 90% destas mutações dizem respeito à alteração de timidina por adenosina no nucleótido 1796, levando a que o resíduo 600 da proteína seja ocupado por ácido glutâmico ao invés de valina (BRAF^{V600E}). Esta alteração traduz-se numa modificação da conformação da proteína BRAF que se converte, deste modo, na sua forma activa,

aumentando a sua actividade cinase basal em cerca de 500 vezes, levando à activação constitutiva e fosforilação contínua dos efectores a jusante na via de sinalização MAPK. Mais de 90% das mutações BRAF nos CPT são mutações BRAF^{V600E} (Kam-Tsung *et al*, 2010).

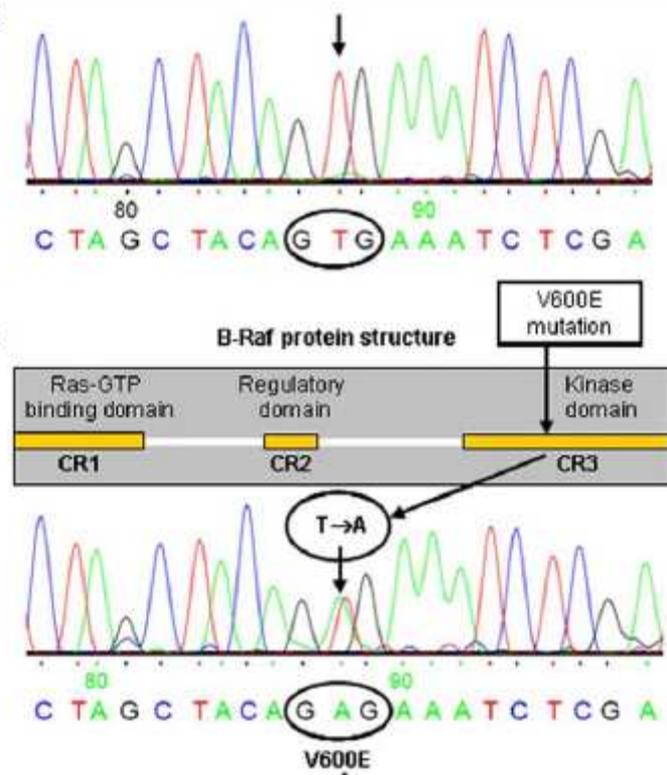


Fig. 2 – Imagens electroforéticas mostrando o gene BRAF normal (sequência nGTGn no nucleótido 1796) e gene BRAF com mutação pontual activadora V600E. Adaptado de Mekel *et al*, 2010.

Outros raros mecanismos, alternativos à mutação BRAF^{V600E}, contribuem para a activação oncogénica das BRAF no CPT. Foram já descritas mutações pontuais K601E (pequenas inserções ou deleções próximas do codão 600), bem como rearranjos cromossómicos, envolvendo os primeiros oito exões do gene que codifica a proteína de ancoragem A- cinase 9 (*Akap9*) com a região c-terminal do gene BRAF, resultando numa inversão paracêntrica do cromossoma 7q (inv(7)(q21-22;q34)). Estes mecanismos alternativos são mais frequentemente identificados em CPT após exposição a radiação ionizante, enquanto a mutação típica (BRAF^{V600E}) é mais frequente nos casos esporádicos.

Uma descoberta interessante acerca da mutação BRAF^{V600E} na tiróide é o facto de ocorrer exclusivamente no CPT e no carcinoma anaplásico derivado do CPT, não sendo identificada no carcinoma folicular, no carcinoma medular, nem em tumores benignos (nódulos ou hiperplasia). Segundo Xing *et al* (2005) a prevalência da mutação BRAF no CPT varia entre 29-83%, com uma taxa média de 40%. Esta significativa variação, relatada por vários autores, pode ser explicada pela diferente distribuição histológica das variantes do CPT. Com efeito, esta mutação apresenta uma associação mais forte com a variante de células altas e com o tipo clássico (Li Yaqiong *et al*, 2009).

Frequentemente a mutação é encontrada em microcarcinomas papilares da tiróide (MCPT) sugerindo que seja um evento precoce no desenvolvimento do CPT.

A revisão da literatura indica que os dados clínicos actuais sobre a relação entre a presença da mutação BRAF^{V600E} e a evolução e prognóstico do CPT não são consistentes, embora a maioria dos estudos com relativamente longos períodos de seguimento sugiram que esta mutação se associa significativamente com características histopatológicas de alto risco, tais como disseminação extraglandular, estadio avançado aquando do diagnóstico, presença de

metástases ganglionares ou à distância e pior prognóstico (Li Yaqiong *et al*, 2009). Ju-Han Lee *et al* (2007), numa meta-análise, indicaram que a presença da mutação BRAF no CPT está associada com o subtipo histológico, extensão extraglandular e estadio clínico avançado, mas não com a raça, idade do paciente, sexo ou tamanho do tumor.

Assim, embora nem todos os estudos tenham identificado esta relação, globalmente o valor prognóstico da mutação BRAF^{V600E} foi demonstrado pela maioria dos estudos e parece ser um potencial útil marcador molecular, podendo acrescentar uma nova dimensão à avaliação tradicional do risco no CPT. (Li Yaqiong *et al*, 2009)

Nos CPT em que se identifica a mutação BRAF^{V600E} verifica-se uma marcada diminuição da expressão de genes necessários para a biossíntese de hormonas tiroideias, incluindo peroxidase, tiroglobulina e simporte sódio-iodo (NIS), aumentando a probabilidade de se tornar refractário à terapêutica. (Fagin *et al*, 2008)

Os estudos clínico-patológicos e moleculares indicam que a mutação BRAF^{V600E} tem um papel único e fundamental na oncogénese, progressão e agressividade do CPT, tendo um efeito carcinogénico mais forte que as restantes alterações genéticas referidas.

3.9. OUTRAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NO CPT

Entre as alterações genéticas menos comuns por vezes associadas ao CPT encontram-se amplificações *PIK3CA*, mutações somáticas com perda de função do gene *PTEN*, diminuição da expressão *E-caderina*, sobreexpressão de *EGFR*, *c-met*, *mucina1* e *VEGF*, mutações *p53* e expressão aberrante de alguns *miRNAs* (Handkiewicz-Junaka *et al*, 2010).

4. CLASSIFICAÇÃO

Existem várias classificações disponíveis para os tumores da tiróide, no entanto, actualmente os vários tipos de tumores da tiróide são definidos com base em critérios morfológicos determinados pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS).

CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DOS TUMORES DA TIRÓIDE (OMS)

1. Adenomas da Tiróide e Tumores Relacionados

- a. Adenoma Folicular
- b. Tumor Trabecular Hialinizante

2. Carcinomas da Tiróide

- a. Carcinoma Papilar
 - i. Variante folicular
 - ii. Variante macrofolicular
 - iii. Variante oncocítica
 - iv. Variante de células claras
 - v. Variante esclerosante difusa
 - vi. Variante sólida
 - vii. Variante de células altas
 - viii. Carcinoma cribiforme
 - ix. Variante células colunares
 - x. Variante encapsulada
 - xi. Carcinoma papilar com componente insular focal

- xii. Carcinoma papilar com células escamosas (ou carcinoma mucoepidermóide)
- xiii. Carcinoma papilar com carcinoma de células *spindle* e células gigantes
- xiv. Combinação de carcinoma papilar e medular
- xv. Microcarcinomas papilares

b. Carcinoma Folicular

- i. Minimamente invasivo
- ii. Amplamente invasivo
 - 1. Variante oncocítica
 - 2. Variante células claras

c. Carcinoma pouco diferenciado

d. Carcinoma anaplásico ou indiferenciado

e. Carcinoma de células escamosas

f. Carcinoma mucoepidermóide

g. Carcinoma mucoepidermóide esclerosante com eosinofilia

h. Carcinoma mucinoso

i. Carcinoma medular

j. Carcinoma de células foliculares e medular misto

k. Tumor de células *spindle* com diferenciação *thymus-like*

l. Carcinoma com diferenciação *thymus-like*

3. Outros Tumores da Tiróide

a. Teratoma

- b. Linfoma primário e plasmocitoma
- c. Timoma ectópico
- d. Angiossarcoma
- e. Tumores do músculo liso
- f. Tumores *sheath* nervo periférico
- g. Paraganglioma
- h. Tumor fibroso solitário
- i. Tumor de células dendríticas foliculares
- j. Histiocitose de células de Langerhans
- k. Tumores secundários ou metastáticos

Tabela I – Classificação dos Tumores da tiróide adaptado de DeLellis RA *et al* (2004), Tumours of the Thyroid and Parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Lyon: IRAC Press:51-103

O CPT tem origem em células epiteliais foliculares da tiróide e caracteriza-se pelo crescimento de células neoplásicas com padrão papilar, sendo que o seu diagnóstico se baseia em características nucleares típicas.

Os critérios a ter em consideração para o diagnóstico são o tamanho e forma do núcleo, aparência da cromatina e presença de nucleólo, pseudoinclusões e sulcos nucleares. No CPT verifica-se que, comparativamente com as células foliculares normais, o núcleo está aumentado, com propensão para se aglomerar e sobrepor. A forma nuclear é variável, com contornos irregulares, inclusões intranucleares eosinófilas (devidas a invaginações

citoplasmáticas) e sulcos longitudinais (resultantes de dobras redundantes da membrana nuclear). A marginação e condensação da cromatina ao longo da membrana nuclear causa um padrão em vidro fosco ou esmerilado (*Orphan Annie eye nuclei*).

Corpos psamomatosos estão presentes em cerca de 50% dos casos, no tronco papilar ou associados ao estroma fibroso entre as células tumorais. São relativamente específicos do CPT e pensa-se que representem necrose de células neoplásicas ou as pontas das papilas. Fibrose, metaplasia escamosa, áreas sólidas, linfócitos, histiócitos e células de Langerhans podem estar presentes. Figuras mitóticas e metaplasia mucinosa raramente são encontradas. (Sheils Orla, 2005)

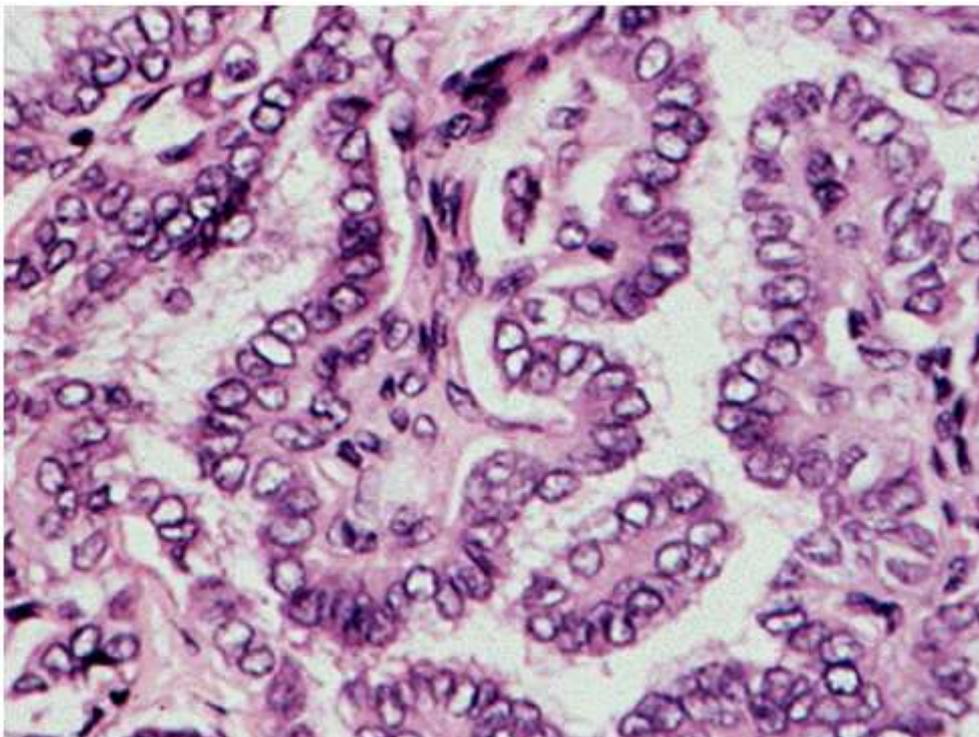


Fig. 3 – Imagem histológica de CPT. Adaptado de Groot *et al*, 2009

Microscopicamente, o CPT pode ser multifocal, o que tem sido interpretado como um reflexo de disseminação linfática intraglandular, no entanto a detecção de diferentes rearranjos

clonais em lesões multifocais suporta a ideia de que sejam lesões primárias, na maioria dos doentes (Sonkar AA *et al*, 2010).

Nenhuma das características referidas é, por si só, diagnóstica de CPT, sendo necessária uma combinação destas características nucleares.

O CPT clássico, que representa cerca de $\frac{2}{3}$ dos casos, consiste numa mistura de papilas e folículos neoplásicos, às vezes com pequenas regiões sólidas. A aparência macroscópica é de uma massa sólida, geralmente pouco definida com uma superfície granular ou finamente nodular. Focos de calcificação são frequentemente encontrados (Oertel Yolanda C, Oertel James E, 2006). É multicêntrico em 20-80% dos casos e bilateral em cerca de $\frac{1}{3}$ (Schlumberger M J, 2004).

Várias variantes do CPT foram descritas (ver tabela 1), na sua maior parte tendo por base padrões morfológicos e supostas implicações prognósticas. A variante folicular (41% dos casos segundo Serra *et al*, 2008) caracteriza-se por arquitectura semelhante ao CFT (folículos malignos) com características celulares típicas do CPT. Apresenta um prognóstico semelhante ao tipo clássico, com metástases ganglionares regionais que geralmente apresentam uma morfologia papilar clássica ao invés da morfologia folicular da lesão primária (Sheils Orla, 2005). Tem criado contínuas controvérsias ao nível do diagnóstico e tratamento entre médicos e patologistas, sendo que pode ser confundido com adenomas ou carcinomas foliculares quando as características nucleares típicas são subtis ou focais.

A variante esclerosante difusa, descrita inicialmente por Vickery *et al* em 1985, ocorre principalmente em jovens e tem uma taxa de sobrevida livre de doença menor do que a observada no CPT clássico. Encontra-se associada com algumas características desfavoráveis, tumores grandes com extensa metastização ganglionar e metastização pulmonar comum

(Sheils Orla, 2005). Surge frequentemente associada tiroidite linfocítica crónica. (Saavedra-Albores *et al*, 2006)

A variante oncocítica está frequentemente associada com tiroidites autoimunes (Sheils Orla, 2005). Alguns autores defendem que seja consideravelmente mais agressiva que o CPT clássico, enquanto outros não detectam eventuais diferenças prognósticas. (Oertel Yolanda C, Oertel James E, 2006).

A variante sólida representa cerca de 3% dos CPT e apresenta um comportamento agressivo, associado a uma elevada taxa de metástases à distância (Serra *et al*, 2008). Cerca de 30% destes tumores apresentam invasão vascular e disseminação extraglandular. É mais frequente em crianças, sendo identificada, particularmente, como sequela de exposição a radiações ionizantes (Sheils Orla, 2005).

A variante de células altas corresponde a cerca de 12% dos CPT (Saavedra-Albores *et al*, 2006), é mais frequente no sexo masculino, em indivíduos de meia-idade ou idosos e está associada a pior prognóstico do que as outras variantes devido à frequente disseminação extraglandular aquando do diagnóstico (Oertel Yolanda C, Oertel James E, 2006).

A variante de células colunares é rara, ocorre em adultos de todas as idades e dado que as características nucleares típicas do CPT podem estar ausentes, alguns autores classificam este tipo de tumores como carcinomas pouco diferenciados (Brown Heather M *et al*, 2005). A taxa de mortalidade varia de 25% na variante de células altas para 90% na variante de células colunares (Sonkar AA *et al*, 2010).

O termo microcarcinomas papilares da tiróide aplica-se, geralmente, a tumores com menos de 1 cm de diâmetro. É o tipo de CPT mais comum, sendo frequentemente encontrado

incidentalmente *post-mortem*, e ocorre com maior frequência no sexo masculino (Sheils Orla, 2005).

O aumento na identificação dos MCPT é, em parte, responsável pelo aparente aumento global da incidência das neoplasias da tiróide e da menor taxa de mortalidade destes tumores (Saavedra-Albores *et al*, 2006).

Apresentam um excelente prognóstico e, embora possam estar associados a metástases cervicais, as metástases à distância são extremamente raras. Geralmente considera-se que não têm significado clínico, excepto se ocorrem em jovens, uma característica de destaque no acidente nuclear de Chernobyl (Sheils Orla, 2005).

Recentemente definiu-se uma nova categoria anatomo-patológica que são os tumores de potencial maligno incerto. Nestes casos, as células não preenchem todos os critérios de neoplasia papilar e estão associados a um estudo imunohistoquímico inconclusivo.

5. AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os métodos diagnósticos do CPT estão em constante evolução. Actualmente, aliados à história clínica e exame físico, a ecografia e a CAAF constituem os principais procedimentos diagnósticos.

5.1 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na maioria dos pacientes a apresentação clínica do CPT é um nódulo da tiróide, geralmente solitário e assintomático ou em bócio multinodular, detectado durante um exame físico de rotina, durante uma cirurgia por doença benigna da tiróide, incidentalmente em exames imagiológicos efectuados por outras razões, ou como nódulo palpável (situação actualmente menos comum). Embora a maioria destes nódulos seja assintomática, alguns podem apresentar características que alertem para uma maior probabilidade de malignidade e disseminação tumoral.

Com efeito, uma história de crescimento tumoral rápido, nódulos fixos aos tecidos adjacentes, aparecimento de sintomas como disфонia ou paralisia das cordas vocais ou presença de metástases ganglionares ipsilaterais devem aumentar a suspeição de que o nódulo seja maligno. (Tuttle *et al*, 2009)

As linfadenopatias cervicais, cuja avaliação leva à detecção da lesão primária, podem também ser a forma de apresentação do CPT. Resultam de disseminação local do tumor, originando metástases ganglionares cervicais ipsilaterais, bem como metástases no mediastino superior. A metastização para as cadeias ganglionares contralaterais ocorre em formas mais avançadas ou agressivas (Wartofsky Leonard, 2006). A disseminação à distância para pulmão, osso ou

outros locais é rara, ocorrendo em menos de 4% dos casos à altura do diagnóstico. (Elaraj *et al*, 2007)

<u>ELEVADA SUSPEITA DE MALIGNIDADE</u>	<u>SUSPEITA MODERADA</u>
História familiar de cancro da tiróide	< 20 anos e >70 anos de idade
Rápido crescimento do tumor	Adultos do sexo masculino
Nódulo de consistência dura/pétreo	História de irradiação da cabeça/pescoço
Aderência aos tecidos adjacentes	Sintomas de compressão, incluindo disfagia, dispneia, disфонia
Paralisia das cordas vocais	
Estridor	
Adenopatias ganglionares	
Metástases à Distância	

Tabela II – Aspectos clínicos sugestivos de neoplasia maligna em doentes com nódulos da tiróide. Adaptado de Mazzaferri, 2006.

Cerca de 1/3 dos doentes terão alguma outra doença tiroideia subjacente, tal como tiroidite de Hashimoto ou bócio multinodular ou adenomatoso. Num estudo da *Clínica Mayo* com 596 doentes com CPT, 40% apresentavam doença benigna da tiróide concomitante, 33% tinham nódulos co-existent e 20% tiroidite de Hashimoto. Esta última parece ser um factor de bom prognóstico para ambas as patologias, diminuindo a taxa de recorrência tumoral e aumentando a sobrevida, o que pode estar relacionado com uma resposta imune mediada por linfócitos contra a neoplasia. (Wartofsky Leonard, 2006)

Nos pacientes com nódulos da tiróide, e com intuito diagnóstico, deverá ser realizada uma avaliação clínica que se inicia com a história clínica e exame físico da cabeça e pescoço.

Na avaliação inicial é importante averiguar a existência de história pessoal ou familiar de doenças benignas ou malignas da tiróide, bem como possíveis factores de risco, tais como história prévia de exposição a radioterapia da cabeça e pescoço ou exposição acidental a radiações ionizantes. Devem também ser questionados quanto ao tempo de evolução da doença e possíveis sintomas associados, tais como disfonia, disfagia, odinofagia, dispneia e hemoptises que poderão sugerir invasão de estruturas adjacentes, bem como alterações do estado geral, como fadiga, anorexia e perda ponderal, que poderão indicar doença avançada.

A nível do exame físico as características do nódulo deverão ser avaliadas, nomeadamente o tamanho, consistência, presença de outros nódulos, sensibilidade ou fixação aos tecidos adjacentes. Os carcinomas geralmente traduzem-se por um nódulo, solitário, firme, móvel com a deglutição, sem características específicas que o façam distinguir dum nódulo benigno. No entanto, deve suspeitar-se de uma possível neoplasia maligna se for encontrado em crianças e adolescentes ou em indivíduos com mais de 60 anos, em homens, quando têm consistência pétreas e são irregulares (Schlumberger M J, 2004). É também crucial a examinação do pescoço para detecção de linfadenopatias palpáveis, prestando particular atenção à região paratraqueal (Boone Ryan T *et al*, 2003). Virtualmente todos os pacientes com CPT são eutiroideus e têm concentrações séricas de TSH normais. (Schlumberger M J, 2004)

5.2. ECOGRAFIA DA TIRÓIDE

A ecografia da tiróide é o exame complementar de primeira linha na avaliação da tiróide, e deve ser realizada em todos os doentes com nódulos da tiróide conhecidos ou suspeitos de malignidade (Copper *et al*, 2009). Tem como vantagens o facto de ser relativamente económica, fácil de executar, estar facilmente disponível, ser não invasiva e não utilizar radiação ionizante. Permite a avaliação do volume tiroideu, do tamanho, ecoestrutura (difuso, uni ou multinodular) e ecogenicidade (isso, hipo ou hiperecogenicidade) dos nódulos, bem como a avaliação das estruturas adjacentes à tiróide. É, no entanto, um método muito dependente do operador e com valor limitado na discriminação entre nódulos benignos e malignos (Eszlinger *et al*, 2010).

Ainda assim, algumas características ecográficas têm sido consistentemente associadas com malignidade, incluindo estrutura marcadamente hipoeecogénica, padrão vascular intranodular, presença de microcalcificações, limites irregulares da lesão e presença de halo periférico incompleto.

No entanto, nenhuma característica individualmente, ou combinação de características, oferece quer sensibilidade, quer valor preditivo positivo suficientes para ser unanimemente aceite como diagnóstica de neoplasia maligna da tiróide (Eszlinger *et al*, 2010).

A ecografia identifica linfadenopatias suspeitas em 20-31% dos casos. As características sugestivas de metastização ganglionar são ausência de hilo, alterações quísticas, hipoeecogeneidade, calcificações, vascularização periférica e forma mais arredondada do que oval. Gânglios ecograficamente suspeitos devem ser submetidos a CAAF para confirmação de malignidade, se essa situação alterar abordagem terapêutica (Cooper *et al*, 2009).

Chan *et al* (2003) determinaram, num estudo retrospectivo, que tipicamente o CPT se traduz por uma massa sólida, arredondada e hipocogénica, com hipervascularização e microcalcificações. Pensa-se que estas representem agregados de corpos psamomatosos.

Havendo disseminação extraglandular para estruturas adjacentes esta pode também ser detectada por ecografia.

A sensibilidade da ecografia da tiróide na categorização de nódulos da tiróide como sólidos, quísticos ou mistos é de cerca de 90%. (Santacroce *et al*, 2010)

5.3. CITOLOGIA ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (CAAF)

A CAAF constitui, actualmente, o método mais sensível e específico na identificação pré-cirúrgica de neoplasias malignas da tiróide (Eszlinger *et al*, 2010). O facto de estar facilmente disponível e de ser um método rápido, seguro, com boa relação custo-benefício, minimamente invasivo (Boone Ryan T *et al*, 2003) e com capacidade entre 70-97% na detecção de malignidade (Sonkar AA *et al*, 2010) fez com que se tornasse no procedimento de primeira linha na avaliação dos nódulos da tiróide suspeitos de malignidade.

Apresenta uma sensibilidade de 95% (Caron *et al*, 2006) e especificidade de cerca de 100%. Falsos positivos e falsos negativos ocorrem em menos de 6% dos casos. (Santacroce *et al*, 2010).

Estudos retrospectivos revelam menores taxas de citologias não diagnósticas e falsos negativos quando se utiliza a CAAF ecoguiada. Este método é, em geral, recomendado para todos os nódulos, e obrigatório em nódulos não palpáveis, predominantemente quísticos e localizados no lobo posterior. (Cooper *et al*, 2009)

As amostras obtidas são objecto de análise citológica e podem ser classificadas em diferentes categorias dependendo das suas características citológicas, da celularidade do aspirado e da abundância relativa de colóide. Esta análise tem maior acuidade diagnóstica no CPT quando as suas características nucleares típicas (descritas no capítulo 4) estão presentes. (Gilfillan, 2008)

O resultado da CAAF será um dos seis possíveis: não diagnóstico ou insuficiente, benigno, atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado, tumor folicular ou suspeito de tumor folicular, suspeito de malignidade e maligno.

1. Não diagnóstico ou Insuficiente: apenas conteúdo quístico, amostra virtualmente acelular, outros (artefacto devido a coagulação...)
2. Benigno: compatível com nódulo folicular benigno (inclui nódulos colóides e adenomatosos), com Tiroidite Hashimoto em contexto clínico adequado, com tiroidite subaguda, outros
3. Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado
4. Tumor folicular ou suspeito de tumor folicular
5. Suspeito de malignidade: suspeito de CPT, de CMT, de carcinoma metastático ou de linfoma, outros
6. Maligno: CPT, carcinoma mal diferenciado, CMT, carcinoma anaplásico, carcinoma espinhocelular, carcinoma com características mistas, carcinoma metastático, linfoma não Hodgkin, outros

Tabela III – Sistema Bethesda para citopatologia da tiróide: Adaptado de Cibas *et al*, 2009

Para a citologia ser considerada diagnóstica são necessários pelo menos 6 grupos de células foliculares benignas e cada grupo deverá ser composto por pelo menos 10 células. São excepções a este requisito as amostras com muito colóide. As citologias não diagnósticas

representam 2-20% dos casos, sendo o risco de malignidade de 1-4 %. Se o nódulo for quase exclusivamente quístico e sem características ecográficas suspeitas poderá ser encarado como benigno. Em nódulos clínica ou ecograficamente suspeitos é recomendada a repetição da CAAF ecoguiada. Nos nódulos que persistam com resultado não diagnóstico deve ser considerada a excisão cirúrgica dado que cerca de 10% são malignos. (Cibas *et al*, 2009)

Em 60-70% dos casos a citologia é benigna, com uma taxa de falsos negativos baixa (0-3%), no entanto os doentes deverão ser vigiados clínica e ecograficamente em intervalos de 6-18 meses. Se o nódulo aumentar ou houver alteração das características ecográficas deve ser considerada a repetição da CAAF. As atipias de significado indeterminado representam 3-6% das citologias, com risco de malignidade de 5-15%. Deverá ser repetida a CAAF, sendo que em 20% dos casos o resultado mantém-se. As citologias suspeitas de tumor folicular apresentam um risco de malignidade de 15-30%, estando indicada a realização de lobectomia de forma a distinguir o CFT de adenomas foliculares e da variante folicular do CPT. Quando apenas algumas características típicas de CPT estão presentes, se estas forem unifocais ou em amostras com pouca celularidade, o diagnóstico de malignidade não pode ser efectuado com segurança. Estes casos são relatados como suspeitos de malignidade estando indicada a ressecção cirúrgica por lobectomia ou tiroidectomia. Em 60-75% verifica-se tratarem-se de CPT. As características citomorfológicas são conclusivas de malignidade em 3-7% dos casos, com valor preditivo positivo de 97-99%. (Cibas *et al*, 2009)

Portanto, as limitações da CAAF prendem-se sobretudo com o diagnóstico de proliferações foliculares, como o adenoma folicular, CFT e variante folicular do CPT, que podem apenas ser distinguidos histologicamente, necessitando para isso de cirurgia (Eszlinger *et al*, 2010).

A literatura recente sugere que a detecção de determinadas alterações genéticas pode ajudar no diagnóstico diferencial dos nódulos da tiróide, complementando a avaliação citológica da CAAF e a decisão clínica de excisão cirúrgica do nódulo. (Gilfillan, 2008)

A detecção de mutações BRAF e rearranjos RET/PTC poderá ter um papel importante dado o seu potencial de aumentar a especificidade da CAAF reclassificando tumores com citologia indeterminada e, desta forma, diminuindo o número de tiroidectomias realizadas por doenças benignas da tiróide. (Gilfillan, 2008)

Rotineiramente a CAAF não é recomendada em nódulos subcentimétricos. Contudo, a presença de nódulos sólidos hipocogénicos com microcalcificações são altamente sugestivos de CPT. Assim, sendo detectado um nódulo subcentimétrico com características suspeitas deve ser averiguada a presença de linfadenopatias. A detecção destas dita a posterior realização de CAAF. Em doentes também com nódulos subcentimétricos mas com características que apontem para elevado risco de malignidade (história familiar de CPT, exposição a radiação ionizante na infância, tiroidectomia sub-total prévia por carcinoma da tiróide) também deve ser realizada a CAAF. (Cooper *et al*, 2009)

5.4. CINTIGRAFIA DA TIRÓIDE

A cintigrafia da tiróide não tem grande relevância diagnóstica quando o nódulo da tiróide, identificado na ecografia, se acompanha de doseamentos hormonais normais. Nestes casos nódulo será cintigraficamente frio.

Nos bócios multinodulares já poderá ter importância a realização da cintigrafia. Nestes casos há, normalmente, nódulos frios, nódulos quentes e/ou isofixantes, pelo que a cintigrafia permite orientar a citologia ecoguiada para os nódulos cintigraficamente frios.

6. ESTADIAMENTO

O estadiamento pós-cirúrgico dos carcinomas da tiróide tem como finalidade permitir estabelecer um prognóstico individual para cada doente, adequar as decisões relativas à terapêutica adjuvante (ablação com iodo radioactivo e supressão TSH) ao risco de recorrência tumoral e de mortalidade, decidir a frequência e intensidade do seguimento direccionando um acompanhamento mais intensivo para doentes de alto risco e permitir uma comunicação rigorosa sobre os doentes entre profissionais de saúde. (Cooper *et al*, 2009)

O sistema de estadiamento mais amplamente utilizado é o TNM que tem em conta o tamanho do tumor, envolvimento de gânglios linfáticos e metastização à distância. (Elaraj *et al*, 2007)

Ao contrário do que acontece com outras neoplasias malignas, o sistema de estadiamento das neoplasias da tiróide é baseado na idade do doente. Com efeito, os doentes com menos de 45 anos apresentam um melhor prognóstico e são classificados nos estádios I ou II, consoante haja ou não presença de metástases. Neste grupo a existência de metástases ganglionares é um factor prognóstico *minor*. Os doentes com idade superior a 45 anos são classificados nos estádios I a IV, tal como acontece na maioria dos restantes carcinomas.

ESTADIAMENTO ANATÓMICO TNM PARA OS TUMORES DA TIRÓIDE (AJCC)

Tumor Primário (T) – todas as categorias podem ser subdivididas: *s* – tumor solitário, *m* – tumor multifocal

T_x – tumor primário não pode ser avaliado

T₀ – sem evidência de tumor primário

T1a – tumor \leq 1 cm de maior eixo, limitado à tiróide

T1b – tumor entre 1-2 cm de maior eixo, limitado à tiróide

T2 – tumor entre 2-4cm de maior eixo, limitado à tiróide

T3 – tumor com $>$ 4cm de maior eixo, limitado à tiróide, ou qualquer tumor com extensão extraglandular mínima (ex: extensão para músculo esternocleidomastoideu ou para tecidos moles peritiroideus)

T4a – tumor de qualquer tamanho com extensão para além da cápsula da tiróide, invadindo tecidos moles subcutâneos, laringe, traqueia, esófago ou nervo laríngeo recorrente

T4b – tumor que invade à fáscia pré-vertebral, artéria carótida ou vasos mediastínicos

Nota: Todos os carcinomas anaplásicos são classificados no estágio T4: T4a se intraglandular, moderadamente avançado, e T4b se extraglandular, muito avançado.

Gânglios Linfáticos Regionais (N)

Nx – nódulos linfáticos regionais não podem ser avaliados

N0 – sem metastáses linfáticas ganglionares regionais

N1 – metastáses linfáticas ganglionares regionais

N1a – metastáses ganglionares nível IV (pré-traqueal, para-traqueal e pré-laríngeo/*Delphian*)

N1b – metastáses ganglionares cervicais unilaterais, bilaterais ou contralaterais, ou metastáses ganglionares no mediastino superior

Metástases à distância (M)

M0 – sem metástases à distância

M1 – com metástases à distância

Agrupamento por Estadio

Doentes < 45 anos de idade:

Estadio I – qualquer T, qualquer N, M0

Estadio II – qualquer T, qualquer N, M1

Doentes ≥ 45 anos de idade:

Estadio I – qualquer T1, N0, M0

Estadio II – T2, N0, M0

Estadio III – T3, N0, M0 / T1, N1a, M0 / T2, N1a, M0 / T3, N1a, M0

Estadio IV A – T4a, N0, M0, T4a / T4a, N1a, M0 / T1, N1b, M0 / T2, N1b, M0 /
T3, N1b, M0 / T4a, N1b, M0

Estadio IV B – T4b, qualquer N, M0

Estadio IV C – qualquer T, qualquer N, M1

Tabela IV – Estadiamento TNM para os Tumores da Tiróide (AJCC, 7ª edição, 2010)

Nas décadas de 1970 e 1980 foram desenvolvidos outros esquemas de classificação como AGES (idade, grau, extensão e tamanho), AMES (idade, metastização, extensão e tamanho),

MACIS (metástases, idade, ressecção completa ou não do tumor, disseminação, idade) e score EORTC (género, histologia, disseminação e metástases). No entanto estes foram largamente suplantados pelo sistema TNM (Elaraj *et al*, 2007), um método de fácil aplicação e sobre o qual vários estudos mostram haver correlação com o prognóstico. (Nix P *et al*, 2005)

Com a aplicação deste sistema, cerca de 70-85% dos doentes com CPT pertencem ao grupo de baixo risco (Elaraj *et al*, 2007).

O estadiamento TNM foi desenvolvido para prever o risco de mortalidade e não o de recorrência. Para avaliar o risco de recorrência a Associação Americana da Tiróide estratifica os doentes com CPT da seguinte forma (Pacini *et al*, 2009):

- Baixo Risco: T1-2 N0 M0 e ausência de histologia agressiva ou invasão vascular
- Risco Intermédio: T3 ou tumores de histologia agressiva ou com invasão vascular
- Alto Risco: T4 ou qualquer T N1 M1

7. TRATAMENTO

Os objectivos do tratamento do CPT são: remover o tumor primário e doença extraglandular, sendo que uma ressecção completa é um determinante importante para o prognóstico; minimizar a morbilidade relacionada com o tratamento; permitir um rigoroso estadiamento da doença; facilitar o tratamento pós-cirúrgico com iodo radioactivo, quando indicado; minimizar o risco de recorrência e disseminação metastática; e permitir uma vigilância atenta de recorrência da doença a longo-prazo. (Cooper *et al*, 2009)

7.1. CIRURGIA

As opções cirúrgicas são: hemitiroidectomia com ou sem istmectomia, tiroidectomia quase total (remoção de todo o tecido tiroideu visível, deixando menos de 1g de tecido adjacente ao nervo laríngeo recorrente) e tiroidectomia total (remoção de todo o tecido tiroideu visível). A tiroidectomia sub-total, deixando mais de 1g de tecido com a cápsula posterior no lobo não atingido, é uma opção inapropriada para os carcinomas da tiróide. (Cooper *et al*, 2009)

Devido ao risco de malignidade, em doentes com citologia suspeita de CPT que tenham história familiar de carcinoma da tiróide ou história de exposição a radiação ionizante, está indicada a realização de tiroidectomia total (Cooper *et al*, 2009).

Em doentes nos quais a citologia comprove a malignidade, com tumores maiores que 1 cm (ou <1cm se mais de 45 anos, devido ao elevado risco de recorrência neste grupo etário), nódulos contralaterais, metástases regionais ou à distância, história de exposição a radiação ionizante ou familiar em 1º grau com carcinoma da tiróide, o procedimento cirúrgico inicial deve ser a tiroidectomia total ou quase total. (Cooper *et al*, 2009)

A lobectomia poderá ser suficiente em CPT intraglandulares pequenos (inferiores a 1cm), de baixo-risco e unifocais, na ausência de irradiação prévia da cabeça e pescoço e ausência de evidências clínicas ou imagiológicas de metastização ganglionar. (Cooper *et al*, 2009)

A maior extensão da cirurgia inicial aumenta a sobrevida dos doentes de alto risco e diminui a as taxas de recorrência, mesmo em doentes de baixo risco. (Sonkaar *et al*, 2010)

7.2. Esvaziamento Ganglionar

A metastização ganglionar está presente na altura do diagnóstico em 20-90% dos doentes com CPT (Kouvaraki *et al*, 2003). O risco de recorrência regional é maior nestes doentes, especialmente se forem metástases múltiplas e/ou com extensão ganglionar extracapsular (Cooper *et al*, 2009).

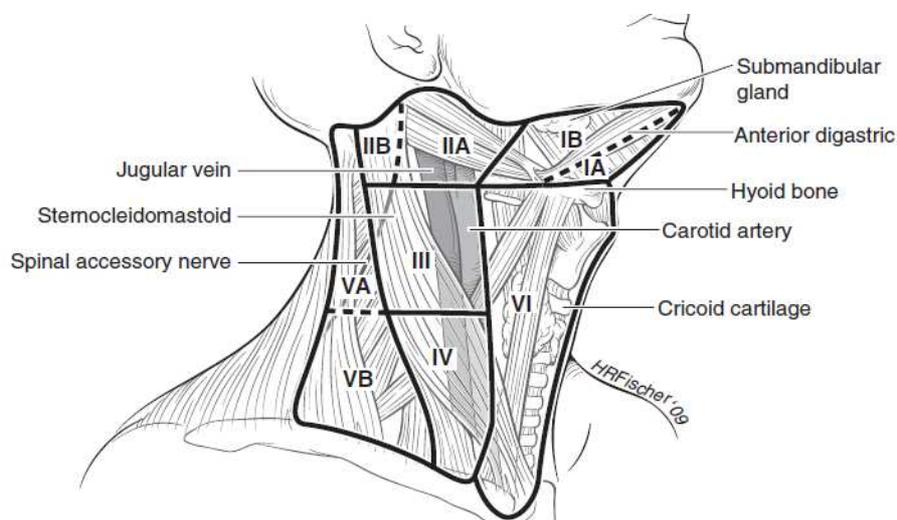


Fig. 4 – Compartimentos ganglionares separados por níveis e subníveis. In: Cooper *et al*, 2009

Para assegurar a completa ressecção da neoplasia em doentes com envolvimento clínico dos gânglios centrais do pescoço, a tiroidectomia deve ser acompanhada de esvaziamento ganglionar terapêutico do compartimento central (nível VI).

O esvaziamento ganglionar profilático do compartimento central do pescoço (ipsi ou bilateral) deve ser efectuado em doentes sem envolvimento clínico dos gânglios centrais do pescoço com tumores avançados (T3 e T4). Em CPT pequenos (T1 ou T2), não invasivos e sem envolvimento ganglionar clínico este procedimento pode não ser necessário. O esvaziamento ganglionar terapêutico do compartimento lateral deve ser efectuado quando há metastização ganglionar documentada pela CAAF. (Cooper *et al*, 2009)

7.3. ABLAÇÃO COM IODO RADIOACTIVO

A ablação pós-cirúrgica com I^{131} é, cada vez mais, usada na eliminação de remanescentes tiroideus, com o objectivo de diminuir as taxas de recorrência loco-regional e de mortalidade, bem como facilitar a detecção precoce de recorrência e o seguimento através do doseamento sérico de tiroglobulina e/ou cintigrafias corporais. (Reiners *et al*, 2008)

Dependendo da estratificação do risco em cada doente, o objectivo primário da ablação com iodo radioactivo após a cirurgia pode ser: destruição de remanescentes tiroideus para facilitar a detecção de recorrência tumoral e estadiamento inicial; terapêutica adjuvante, diminuindo o risco de recorrência e mortalidade pela destruição de doença metastática suspeita não comprovada; ou tratamento de doença persistente conhecida. (Cooper *et al*, 2009)

A ablação com iodo radioactivo é recomendada para todos os doentes com metástases à distância conhecidas, extensão extraglandular grosseira independentemente do tamanho do

tumor, ou tumor primário maior que 4 cm mesmo na ausência de outros factores de risco. É também recomendada para doentes seleccionados com tumores entre 1-4 cm confinados à tiróide que apresentem metastização ganglionar documentada ou quando a combinação da idade, tamanho do tumor, avaliação ganglionar e histologia tumoral prevê um risco de recorrência ou mortalidade de intermédio a alto. (Cooper *et al*, 2009)

Não é recomendada em doentes com carcinoma unifocal inferior a 1 cm, nem em doentes com carcinoma multifocal quando todos os focos são inferiores a 1 cm na ausência de outros factores de risco. (Cooper *et al*, 2009)

A utilidade da realização de cintigrafias corporais previamente à ablação com I^{131} tem sido debatida, devido ao baixo impacto que têm na decisão de prosseguir com a ablação, e à diminuição da captação ou alteração da cinética da dose terapêutica de I^{131} posteriormente administrada (efeito conhecido como *stunning*), que pode prejudicar significativamente a eficácia da terapêutica. A utilização de I^{123} não parece ser uma alternativa válida uma vez que a actividade óptima e timing da cintigrafia pós-terapêutica não são conhecidas, e por se tratar de um produto caro, não disponível universalmente, com uma semi-vida curta, com o qual o efeito *stunning*, embora em menor grau, também pode ocorrer. (Cooper *et al*, 2009)

A sua realização pode ser útil se a extensão do remanescente não puder ser determinada com precisão através da cirurgia ou ecografia, ou quando os resultados puderem alterar a decisão de prosseguir com o tratamento radioactivo ou a actividade a administrar. (Cooper *et al*, 2009)

A captação de iodo radioactivo requer estimulação pela TSH, pelo que os doentes devem suspender a levotiroxina (T4) pelo menos por 2-3 semanas, ou substituir a T4 por T3 durante 2-4 semanas e suspender a T3 por 2 semanas, e efectuar o doseamento sérico da TSH de forma a determinar a altura para realizar o procedimento ($TSH > 30mU/L$). A terapêutica com

levotiroxina deve ser retomada no segundo ou terceiro dia após a administração de iodo radioactivo. (Cooper *et al*, 2009)

Para os doentes que não suportam os sintomas de hipotiroidismo ou que não são capazes de gerar níveis elevados de TSH, a ablação de tecido remanescente pode ser alcançada com administração de rhTSH (TSH recombinante humana). (Cooper *et al*, 2009)

Os doentes submetidos a ablação com iodo radioactivo deverão ter uma dieta pobre em iodo por 1-2 semanas, pelo que os produtos que contenham iodo (alimentos ou fármacos) devem ser descontinuados. (Elaraj *et al*, 2007)

Deve ser utilizada a actividade mínima necessária (30-100 mCi) para obter a ablação de remanescentes com sucesso, particularmente em doentes de baixo risco. Havendo doença residual suspeita ou documentada, ou quando se trata de uma variante histológica mais agressiva (células altas, células colunares) pode estar indicado o uso de actividades mais elevadas (100-200 mCi). (Cooper *et al*, 2009)

Cerca de 2-10 dias após a ablação com I^{131} é recomendada a realização de uma cintigrafia corporal de controlo (Cooper *et al*, 2009).

Apesar da terapêutica com iodo radioactivo ser relativamente segura está associada a um baixo risco de complicações precoces ou tardias relacionadas com a dose cumulativa, tais como lesão das glândulas salivares, cáries dentárias, obstrução do canal nasolacrimal e neoplasias secundárias (Cooper *et al*, 2009).

Efeitos Secundários Precoces, não Permanentes	Medidas Preventivas
Tumefacção de remanescente tiroideu	Aplicação de gelo, anti-inflamatórios
Sialoadenite	Indução do fluxo salivar
Gastrite	IBP, anti-eméticos
Trombocitopenia, leucopenia	6 meses de intervalo mínimo entre tratamentos com I ¹³¹ , hemogramas de controlo
Tumefacção de metástases	Glicocorticóides, estimulação TSH breve
Efeitos Secundários Tardios, Crónicos	Medidas preventivas
Xerostomia, cáries, Síndrome Sjögren	Correcta higiene oral e profilaxia de cáries dentárias
Supressão medula óssea	Transplante de medula óssea (raro)
Neoplasias secundárias	Detecção precoce de acordo com a idade
Fibrose pulmonar	6 meses de intervalo mínimo entre tratamentos com I ¹³¹ , glicocorticóides
Hipospermia, azoospermia	Criopreservação de esperma
Oligorreia, amenorreia	Contracepção durante 6-12 meses após a terapêutica

Tabela V – Efeitos secundários do tratamento com I¹³¹ e possíveis medidas preventivas.

Adaptado de Reiners *et al*, 2008

7.4. SUPRESSÃO TSH

A supressão da TSH, usando níveis suprafisiológicos de levotiroxina, é usada com o objectivo de diminuir o risco de recorrência tumoral. Estudos retrospectivos e prospectivos demonstraram que a supressão da TSH abaixo de 0,1mU/L pode melhorar o prognóstico de doentes de alto risco, enquanto nenhuma evidência de benefício foi documentada em doentes de baixo risco. (Cooper *et al*, 2009)

A supressão inicial da TSH abaixo de 0,1mU/L é recomendada para doentes de intermédio e alto risco, enquanto a manutenção da TSH no limite inferior dos valores de referência ou ligeiramente abaixo (0,1-0,5mU/L) é adequada em doentes de baixo risco.

A administração de T4 oral é o método mais comum. Os efeitos secundários desta terapêutica incluem risco de exacerbação de angina de peito em doente com patologia coronária isquémica, aumento do risco de fibrilhação auricular em doentes idosos e aumento do risco osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. (Cooper *et al*, 2009)

7.5. RADIOTERAPIA EXTERNA E QUIMIOTERAPIA

O uso de radioterapia externa no tratamento do tumor primário deve ser considerado em doentes com mais de 45 anos com extensão extraglandular evidente aquando da cirurgia, em doentes com elevada probabilidade de doença residual microscópica e naqueles com tumor residual evidente nos quais nova cirurgia ou administração de I¹³¹ seriam provavelmente ineficazes. (Cooper *et al*, 2009)

O uso rotineiro de quimioterapia adjuvante não está indicado no tratamento do CPT. A doxorubicina pode actuar como sensibilizador à radiação em alguns tumores com origem na

tiróide podendo ser considerada em doentes com neoplasia localmente avançada submetidos a radioterapia externa. (Cooper *et al*, 2009)

7.6. POSSÍVEIS TERAPÊUTICAS FUTURAS

É provável que no futuro estejam disponíveis terapêuticas específicas dirigidas, cuja aplicação dependerá em parte do conhecimento da patologia molecular do tumor em causa. Inibidores de vias de sinalização oncogénicas como inibidores da BRAF e de tirosina cinases, modeladores da proliferação e apoptose, inibidores da angiogénese como os inibidores do receptor do VEGF, imunomoduladores e terapia genica estão actualmente a ser estudados em ensaios clínicos fase II com resultados promissores. O *Sorafenib* e *Sutinib* são dois inibidores de tirosina cinases que, apesar de ainda não aprovados, se encontram actualmente disponíveis em doentes seleccionados com carcinomas da tiróide avançados que não podem participar ou aos quais não se aplicam os ensaios clínicos em curso (Romagnoli *et al*, 2009). É tentador especular que terapêuticas dirigidas melhorarão os resultados em neoplasias disseminadas que não respondem às terapêuticas actuais. (Gilfillan, 2008)

8. SEGUIMENTO

Os objectivos do seguimento são a identificação e tratamento precoces da doença persistente ou recorrente, bem como a monitorização da terapêutica com levotiroxina. A maioria das recorrências loco-regionais ocorre, e é detectada, nos primeiros 3 anos após o diagnóstico inicial. Contudo, numa minoria de casos a recorrência local ou à distância pode acontecer durante o seguimento tardio (Pacini *et al*, 2009).

A identificação de doentes com baixa probabilidade de sofrerem recorrência tumoral permite a utilização de estratégias menos agressivas, com maior segurança e custo-benefício, enquanto os doentes de alto risco são monitorizados mais agressivamente, dado que a detecção precoce de recorrência confere maior oportunidade de tratamento eficaz. (Cooper *et al*, 2009)

O seguimento de doentes com CPT baseia-se essencialmente na avaliação clínica, doseamento de Tg, ecografia do pescoço e cintigrafia corporal com iodo radioactivo.

Após a primeira cintigrafia corporal negativa realizada após ablação com I^{131} , os doentes de baixo risco com níveis indetectáveis de Tg e ecografia negativa não necessitam de cintigrafias corporais diagnósticas de rotina durante o seguimento. Estas poderão ser úteis, 6-12 meses após a dose ablativa de I^{131} , no seguimento de doentes de risco intermédio ou alto de persistência da doença. (Cooper *et al*, 2009)

Doentes sem evidências clínicas ou imagiológicas de tumor e com níveis de Tg indetectáveis sob supressão e estimulação da TSH, na ausência de anticorpos antitiroglobulina (Ac-antiTg), podem ser considerados livres de doença, e devem ser seguidos anualmente através de avaliação clínica, ecografia do pescoço, doseamento de Tg e pesquisa de Ac-antiTg. (Elaraj *et al*, 2007)

No anexo II é apresentado um algoritmo para o seguimento de doentes nos primeiros 6-12 meses após ablação com iodo radioactivo.

O seguimento inicial de doentes com baixo risco (cerca de 85% dos casos) submetidos a tiroidectomia total ou quase total e ablação com iodo radioactivo deve basear-se principalmente na ecografia do pescoço e no doseamento Tg sob supressão TSH. Se este for indetectável deve repetir-se agora sob estimulação da TSH (através da suspensão levotiroxina ou administração de rhTSH). (Berg G *et al*, 2004)

Ecografias do pescoço para avaliação da tiróide e dos compartimentos ganglionares lateral e central do pescoço devem ser realizadas aos 6-12 meses após a cirurgia e depois periodicamente, dependendo do risco do paciente e dos níveis de Tg. As linfadenopatias suspeitas detectadas, com mais de 5-8 mm de menor eixo, devem ser submetidas a CAAF com doseamento de Tg no lavado da agulha, desde que um resultado positivo possa determinar alterações na estratégia de seguimento do doente. (Cooper *et al*, 2009) Se se comprovar a presença de metastização ganglionar os doentes devem ser referenciados para cirurgia e não para tratamento com I^{131} , uma vez que se trata de tecido que provavelmente terá resistido à ablação inicial com iodo radioactivo. (Elaraj *et al*, 2007)

O doseamento sérico de Tg é um método importante na detecção de doença residual ou recorrente. Na ausência de interferência por Ac-antiTg (presentes em 25% dos casos causando doseamentos falsamente baixos) (Elaraj *et al*, 2007), o nível sérico de Tg tem elevada sensibilidade e especificidade na detecção de neoplasias da tiróide, principalmente após tiroidectomia total e ablação de tecido remanescente, sendo a sensibilidade maior após suspensão de levotiroxina ou estimulação da TSH com rhTSH. (Eustatia-Rutten *et al*, 2004)

Em doentes de baixo risco submetidos a ablação com I^{131} , com ecografia negativa e níveis indetectáveis de Tg sob supressão de TSH no primeiro ano de tratamento, o doseamento de Tg deve ser efectuado após suspensão da levotiroxina ou com estimulação com rhTSH cerca de 12 meses após a ablação para verificar a ausência de doença. Nestas condições uma Tg sob estimulação pela TSH indoseável é um indicador seguro de ausência de doença (Rodrigues *et al*, 2005), pelo que os doentes poderão ser seguidos anualmente através de avaliação clínica e doseamento Tg sob terapêutica com levotiroxina. (Cooper *et al*, 2009)

Assim, o doseamento Tg deve ser efectuado a cada 6-12 meses em doentes submetidos a tiroidectomia total ou quase total com ou sem ablação com iodo radioactivo. Os Ac-antiTg devem ser quantificados em todos os doseamentos. (Cooper *et al*, 2009)

O aumento dos níveis de Tg ao longo do tempo é suspeito de crescimento de tecido tiroideu ou neoplasia. Aos 12 meses após tratamento inicial com cirurgia e ablação com iodo radioactivo, cerca de 20% dos doentes clinicamente sem doença com níveis Tg <1ng/mL sob supressão da TSH terão níveis Tg >2ng/mL após estimulação com rhTSH ou suspensão de levotiroxina. $\frac{1}{3}$ destes doentes terão doença persistente ou recorrente e níveis de Tg a aumentar e os restantes $\frac{2}{3}$ permanecerão livres de doença com níveis de Tg estáveis ou em diminuição ao longo do tempo. (Baudin *et al*, 2003)

Se os níveis de Tg sob supressão TSH se tornarem detectáveis ou aumentarem ao longo do tempo, ou se o doseamento Tg sob estimulação TSH for superior a 2ng/mL, deve ser realizada ecografia do pescoço, atendendo à elevada frequência de metástases ganglionares regionais. Caso se observem alterações ecográficas suspeitas, a citologia ecoguiada com eventual doseamento de Tg é utilizada para confirmação do diagnóstico de metástases loco-regionais

ou recorrência tumoral. Se a ecografia é negativa a cintigrafia corporal com I^{131} poderá revelar a localização de tecido fixante. (Rodrigues *et al*, 2005)

Se os exames imagiológicos (incluindo TC, RMN e cintigrafia óssea) não detectarem doença metastática potencialmente curável por cirurgia ou se o doseamento Tg for excessivamente elevado para a proporção de doença cirurgicamente ressecável identificada, pode ser realizada ^{18}F FDG-PET para localização de focos de doença. (Cooper *et al*, 2009)

Em doentes com níveis séricos de Tg elevados ($>10\text{ng/mL}$ após suspensão levotiroxina ou $>5\text{ng/mL}$ após estimulação com rhTSH) ou a aumentar, nos quais os exames imagiológicos não detectem a localização de doença deve ser considerada terapêutica empírica com iodo radioactivo. (Cooper *et al*, 2009)

Para além do seu papel na localização de metástases em doentes com doseamentos Tg positivos e cintigrafia negativa, a ^{18}F FDG-PET pode ser utilizada como método prognóstico em casos de doença metastática para identificar a progressão da doença, e na avaliação da resposta após terapêutica local ou sistémica de doença invasiva local ou metastática. (Cooper *et al*, 2009)

Estudos sugerem uma associação entre a terapêutica com levotiroxina e redução de complicações clínicas. Assim, nos doentes com doença persistente os níveis de TSH devem ser mantidos abaixo $0,1\text{mU/L}$ indefinidamente, desde que não existam contra-indicações. Nos doentes clínica e bioquimicamente livres de doença mas com elevado risco de recorrência devem alcançar-se níveis de TSH entre $0,1-0,5\text{mU/L}$ por 5-10 anos. Nos doentes sem doença, particularmente naqueles com baixo risco de recorrência, os níveis séricos de TSH poderão ser mantidos nos níveis inferiores dos valores de referência ($0,3-2\text{mU/L}$), tal como acontece

nos doentes não submetidos a ablação com iodo radioactivo clinicamente livres de doença, com níveis de Tg indetectáveis sob supressão TSH e ecografia negativa. (Cooper *et al*, 2009)

As metástases descobertas durante o seguimento serão provavelmente manifestação de doença persistente. O tratamento da doença metastática será, por ordem de preferência, a excisão cirúrgica de doença loco-regional em doentes potencialmente curáveis, terapêutica com I¹³¹ em metástases sensíveis a iodo radioactivo, radioterapia externa, vigilância atenta em doentes com doença assintomática estável ou lentamente progressiva, e ensaios experimentais especialmente nos casos de doença macroscópica progressiva e refractária. (Cooper *et al*, 2009)

9. PROGNÓSTICO

Vários factores de prognóstico têm sido implicados no CPT, incluindo a idade aquando do diagnóstico, sexo, tamanho e extensão do tumor primário, presença de metástases loco-regionais ou à distância, características histopatológicas, extensão da terapêutica cirúrgica e administração pós-cirurgia de I¹³¹. (Toniato *et al*, 2008)

	Factores Preditivos de Alto Risco	Factores Preditivos de Moderado a Baixo Risco
Factores Referentes ao Doente	<15 ou > 45 anos	15-45 anos
	Sexo masculino	Sexo feminino
	História familiar de carcinoma da tiróide	Sem história familiar de carcinoma da tiróide
Factores Referentes ao Tumor	Tumores com >4 cm	Tumores com menos 4 cm
	Doença bilateral	Doença unilateral
	Extensão extraglandular	Sem doença extraglandular
	Invasão vascular	Sem invasão vascular
	Metastização ganglionar cervical ou mediastínica	Sem metastização ganglionar
	Subtipos histológicos mais agressivos	Variantes encapsulada, microcarcinomas e oncocítica
	Marcada atipia nuclear e necrose tumoral	Sem atipia nuclear ou necrose tumoral
	Tumor/metastase não capta I ¹³¹	Tumor/metástase que capta I ¹³¹
	Metástases à distância	Sem metástases à distância

Tabela VI – Factores de Prognóstico no CPT. Adaptado de Shapiro *et al*, 2005.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Baudin E *et al* (2003), Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured During the First Year of Follow-up After Thyroid Hormone Withdrawal in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1107-1111
2. Berg G *et al* (2004), Follow-up of Low Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A European Perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-112
3. Boone Ryan T *et al* (2003), Well-Differentiated Carcinoma of the Thyroid. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:73-90
4. Brown Heather M *et al* (2005), Pathology and Classification of Thyroid Carcinoma. In: Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur Robert J, Mazzaferri Ernest L), pp19-31, Springer-Verlag London, 2005
5. Caron Nadine R, Clark Orlo H (2006), Papillary Thyroid Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 2006;7:309-319
6. Chan BK *et al* (2003), Common and Uncommon Sonographic Features of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22:1083-90
7. Cibas Edmund S., Ali Sued Z. (2009), The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19(11):1159-1165
8. Cooper David S *et al* (2009), Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009;19(11)
9. DeLellis RA *et al* (2004), Tumours of the Thyroid and Parathyroid. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) WHO Classification of Tumours: Pathology & Genetics of Tumours of Endocrine Organs, Lyon: IRAC Press:51-103

10. Edge, S B *et al* (2010), Thyroid. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition, Springer, 2010.
11. Elaraj Dina M, Clark Orlo H (2007), Changing Management in patients with Papillary Thyroid Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* (2007) 8:305-313
12. Eszlinger *et al* (2010), Clinical Implications of Molecular Studies for the Diagnosis of Thyroid Cancer. *Hormones* 2010;9(1):51-56
13. Eustatia-Rutten CF *et al* (2004), Diagnostic Value of Serum Thyroglobulin Measurements in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma, a Structured Meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:61-74
14. Fagin James A., Mitsiades Nicholas (2008), Molecular Pathology of Thyroid Cancer: Diagnostic and Clinical Implications. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;22(6):955-969
15. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL *et al* (2003), Ras Mutations Are associated With Aggressive Tumor Phenotypes and Poor Prognostic in Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226-3235
16. Gilfillan Christopher P (2008), Review of the Genetics of Thyroid Tumours: Diagnostic and prognostic Implications. *ANZ J Surg* 2010;80:33-40
17. Giusti Francesca *et al* (2010), Thyroid Cancer: Current Molecular Perspectives. *Journal of Oncology* 2010:1-18
18. Greco A. *et al* (2009), Molecular Pathology of Differentiated Thyroid Cancer. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2009;53:440-54
19. Groot Leslie J De, Pacini Furio (2009), Thyroid Cancer, chapter 18. In www.thyroidmanager.org. Publicado por *Endocrine Education Inc*, South Dartmouth, MA2748

20. HandKiewicz-Junaka Daria *et al* (2010), Molecular Prognostic Markers in Papillary and Follicular Thyroid Cancer: Current Status and Future Directions. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010;322:8-28
21. Kam-Tsung Tang, Chen-Hsen Lee (2010), BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: Pathogenesis Role and Clinical Implications. *J Chin Med Assoc* 2010;73(3):113-128
22. Kouvaraki MA *et al* (2003), Role of Preoperative Ultrasonography in the Surgical Management of Patients with Thyroid Cancer. *Surgery* 2003;134:954-955
23. Lee Ju-Han *et al* (2007), Clinicopathologic Significance of BRAF V600E Mutation in Papillary Carcinomas of Thyroid. *American cancer Society* 2007;110(1)
24. Li Yaqiong *et al* (2009), Targeting the BRAF gene in Papillary Thyroid Carcinoma. *Oncology Reports* 2009;22:671-681
25. Mazzaferri Ernest L (2006), An Overview of the Management of Thyroid Cancer. In: Practical Management of Thyroid Cancer: a Multidisciplinary Approach (Mazzaferri Ernest L, Harmer Clive, Mallick Ujjal K, Kendall-Taylor Pat), Springer-Verlag, London, 2006
26. Meckel Michal, Nucera Carmelo, Hodin Richard A. Parangi Sareh (2010), Surgical Implications of BRAF V600E Mutation in Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules. *The American Journal of Surgery* 2010;200:136-143
27. Nix P *et al* (2005), Thyroid Cancer Review 2: Management of Differentiated Thyroid Cancers. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1459-1463
28. Oertel Yolanda C, Oertel James E (2006), Papillary Carcinoma: Cytology and Pathology. In: Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management 2/e (L. Wartofsky and D. Van Nostrand), pp263-270, Humana Press Inc., Totowa, NJ

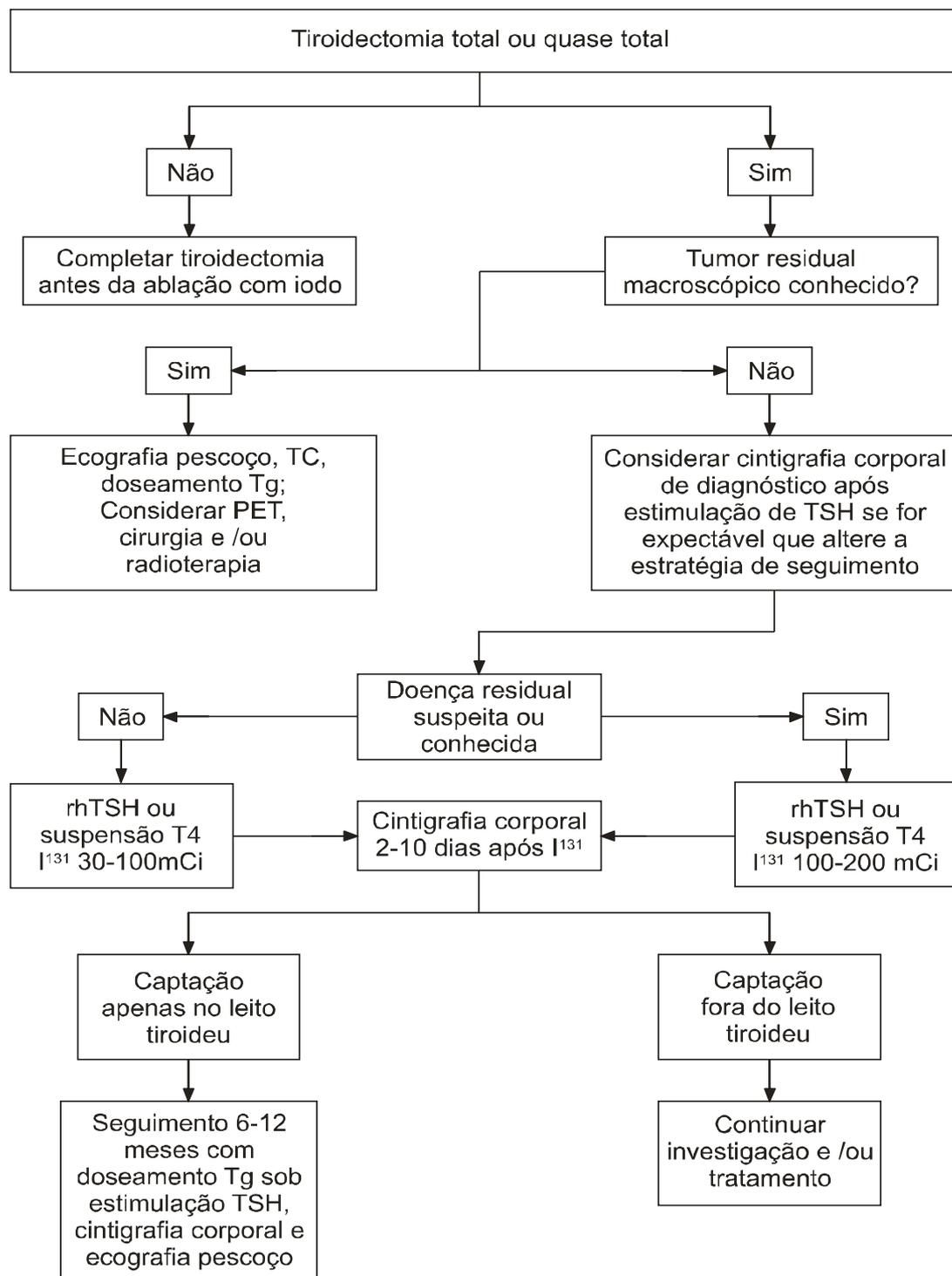
29. Pacini *et al* (2009), Differentiated Thyroid Cancer: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology* 2009;4:143-146
30. Patel Keshav N. *et al* (2006), Genetic Considerations in Thyroid Cancer. *Cancer Control* 2006;13(2):111-118
31. Reiners Christoph, Dietlein Markus, Luster Markus (2008), Radio-iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: Indications and Procedures. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;22(6):989-1007
32. Rodrigues Fernando *et al* (2005), Protocolo de Tratamento e Seguimento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide de origem Folicular. *Acta Méd Port* 2005;18:3-18
33. Romagnoli Serena, Moretti Sandra, Voce Pasquale, Puxeddu Efisio (2009), Targeted Molecular Therapies in Thyroid Carcinoma. *Bras Endocrinol Metab* 2009;53(9):1061-73
34. Rubino C *et al* (2003), Second Primary Malignancies in Thyroid Cancer Patients. *British Journal Cancer* 2003;89:1638-1644
35. Saavedra-Albores Jorge, Wu Jianhua (2006), The Many Faces and Mimics of Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocrine Pathology* 2006;17(1):1-18
36. Santacroce Luigi *et al* (2010), Papillary Thyroid Carcinoma. *Artigo Emedicine* Dec 17 2009
37. Schlumberger M J (2004), Papillary Thyroid Carcinoma. *Orphanet Encyclopedia*, March 2004.
38. Schlumberger Martin (2004), Molecular Epidemiology of Thyroid Cancer. In: *Molecular Basis of Thyroid Cancer*, Series Cancer Treatment and Research, Vol. 122 (Farid Nadir R Ed.), *Kluwer Academic Publisher*.
39. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM (2004), Rapid Rise in Serum Thyrotropin Concentrations After Thyroidectomy or Withdrawal of Suppressive Thyroxine Therapy

- in Preparation for Radioactive Iodine Administration to Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3285–3289.
40. Serra Stefano, Asa Sylvia L (2008), Controversies in Thyroid Pathology: The Diagnosis of Follicular Neoplasms. *Endocr Pathol* 19:156-165
 41. Shapiro B, Freitas J, Groos M (2005), Follow-up of Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. In: Thyroid Cancer, 2/e (Biersack H-J, Grunwald F) Springer-Verlag, Berlin, 2005
 42. Sheils Orla (2005), Molecular Classification and Biomarker Discovery in Papillary Thyroid Cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5(6):927-946
 43. Sonkar AA *et al* (2010), Papillary Thyroid Carcinoma: Debate at Rest. *Indian Journal of Cancer* 2010;47(2):206-16
 44. Toniato Antonio *et al* (2008), Papillary Thyroid Carcinoma: Factors Influencing Recurrence and Survival. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(5):1518-1522
 45. Trovisco Vitor *et al* (2007), Molecular Genetics of Papillary Thyroid Cancer – Great Expectations. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/5:643-653
 46. Tuttle R Michael *et al* (2009), Overview of Papillary Thyroid Cancer. UpToDate online 18.3
 47. Wartofsky Leonard (2006), Papillary Carcinoma Clinical Aspects. In: Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management 2/e (L. Wartofsky and D. Van Nostrand), pp253-260, Humana Press Inc., Totowa, NJ
 48. Xing *et al* (2005), BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6373-6379

49. Zafon Carles, Obiols Gabriel (2009), The Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathway in Papillary Thyroid Cancer: From the Molecular Bases to Clinical Practice. *Endocrinol Nut* 2009;56(4):176-86
50. Zitzelsberger *et al* (2009), Molecular Rearrangements in Papillary Thyroid Carcinomas. *Clinica Chimica ATA* 2009;411:301-308

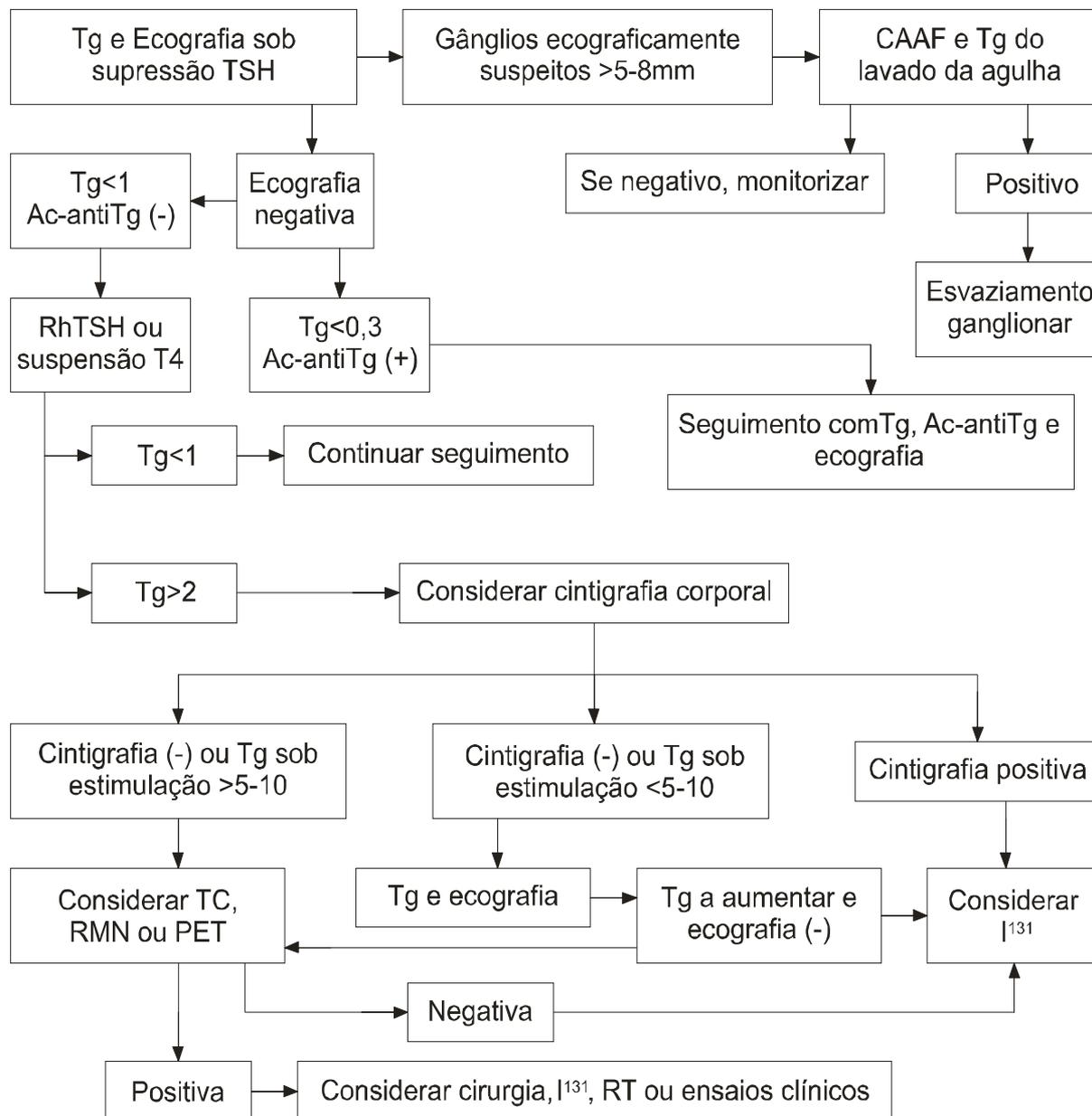
| Anexos |

ANEXO I



Anexo I – Algoritmo para seguimento inicial após a cirurgia em doentes nos quais está indicada a ablação com I^{131} . Adaptado de Cooper *et al*, 2009

ANEXO II



Anexo II – Algoritmo para seguimento de doentes com CPT nos primeiros 6-12 meses após a ablação com iodo radioactivo. Adaptado de Cooper *et al*, 2009